

DES RAPPORTS
DU DIABÈTE
ET DE LA
CIRRHOSE ALCOOLIQUE
ESSAI NOSOGRAPHIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges LE BERRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Novembre 1928, à DAMGAN (Morbihan)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

DES RAPPORTS DU DIABETE
ET DE LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE
ESSAI NOSOGRAPHIQUE

DES RAPPORTS
DU DIABÈTE
ET DE LA
CIRRHOSE ALCOOLIQUE
ESSAI NOSOGRAPHIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges LE BERRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Novembre 1928, à DAMGAN (Morbihan)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen M. HERMANN. | Doyen honoraire M. J. LEPINE.
 Assesseur M. J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
 LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.	SANTY.
Clinique chirurgicale B.	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique.	BONNET.
Clinique urologique.	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.	DUFORT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique.	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.	PIGEAUD.
Clinique stomatologique.	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.	BERNHEIM.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	MAYOUX.
Physiologie.	HERMANN.
Anatomie pathologique.	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.	PONTHUS.
	(détaché à Beyrouth)
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.	DELORE.
Anatomie.	GABRIELLE.
Pathologie interne.	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.	ENSELME.
Pathologie chirurgicale.	MALLET-GUY.
Histologie.	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale.	REVOL.
Médecine du travail.	BOURRET.
Thérapeutique.	LEVRAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale.	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.
Propédeutique chirurgicale.	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceutique.	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie.	DREVON.
Médecine légale et déontologie.	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique.	X...



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON. | Physique biologique M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. ROMAN.	Pharmacie galénique	
Parasitologie. COUDERT.	et matière médicale. MM. DORCHE.	
Physiologie. CIER J.-F.	Anatomie. DUROUX.	
Physiologie. CHATONNET	Pharmacie et Pharmacologie	CIER André.
Chimie biologique	Hygiène.	BENAZET.
et médicale CREYSEL R.	Anatomie pathologique	FEROLDI.
Bactériologie. BERTOYE A.	Chimie organique	
	et Toxicologie	PERROT L.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale . MM. GALY.	Ophtalmologie. MM. PAUFIQUE.
Pathologie médicale GONIN.	Obstétrique. MAGNIN.
Pathologie médicale GUINET.	Obstétrique. MATHIEU J.
Pathologie médicale PONT.	Obstétrique. BURTHIAULT.
Pathologie médicale VIGNON.	Oto-rhino-Laryngologie. GIGNOUX.
Pathologie médicale REVOL.	Dermato-Vénérologie THIERS.
Pathologie médicale TRAEGER.	Urologie PERRIN.
Pathologie chirurgicale MANSUY.	Neuro-Chirurgie. LECUIRE.
Pathologie chirurgicale DARGENT.	Orthopédie MARION Joseph.
Pathologie chirurgicale GUILLET.	Stomatologie FREIDEL.
Pathologie chirurgicale MARION P.	Electro-Radiologie PAPILLON.
Pathologie chirurgicale MICHAUD.	Pédiatrie et Puériculture. FRANÇOIS.
Pathologie chirurgicale JAUBERT.	Thérapeutique BRETTE.
	Maladies infectieuses. MONNET.
Pathologie chirurgicale SAUTOT.	

CHARGE DES FONCTIONS D'AGREGE

Médecine légale. M. COLIN.

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGE

Histologie. M. DUMONT Louis. | Physique biologique. M. MORET.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

**Président : M. P.-RAVAULT ; Assesseurs : MM. GIRARD M.,
 BENAZET et GUINET.**

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

Il m'a guidé et m'a facilité ces
études. Avec mon affection et ma
reconnaissance.

A MA FEMME

A MES FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A qui je suis heureux d'exprimer
ici toute ma gratitude.

A MES FRÈRE ET SŒUR

A Monsieur et Madame H. NOVEL

AUX MIENS - A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. RAVALT

Professeur de Clinique Médicale B
Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse, nous a ouvert ses archives et nous a toujours accueilli avec bienveillance. Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé GIRARD

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé F. BENAZET

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Monsieur le Professeur Agrégé P. GUINET

Médecin des Hôpitaux

Hommages respectueux.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Il nous a inspiré le sujet de ce travail, nous a toujours prodigué ses conseils et nous a fait profiter de son enseignement. En témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel SIFFRE

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Pour le remercier de nous avoir guidé de ses conseils au cours du semestre passé dans son Service de Chirurgie.

A Monsieur le Médecin-Capitaine JUILLET

Assistant des Hôpitaux Militaires

Ne ménageant ni son temps, ni sa peine, il nous a beaucoup aidé dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui adresser nos sincères remerciements, en l'assurant de nos sentiments reconnaissants.

A Monsieur le Médecin-Général GIRAUD

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

A NOS CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

INTRODUCTION

Nous avons colligé, dans le service de médecine générale de l'Hôpital militaire d'Instruction Desgenettes et à la clinique médicale du Professeur P. P.-Ravault, un certain nombre d'observations de diabète et de cirrhose alcoolique associés. Cette association ne préjuge pas de l'antériorité de l'une ou de l'autre affection. Nous avons tenté d'en démêler l'intrication souvent très grande et d'établir une classification nosographique.

Nous n'avons envisagé ici que les cas de diabète associé à une cirrhose banale, et nous avons éliminé de notre étude les cas d'hémochromatose.

Le trépied caractéristique de cette affection (cirrhose de type hypertrophique, diabète et pigmentation) est rarement au complet, le diabète [40] et la mélanodermie [27] étant inconstants. C'est pourquoi, il peut exister de grandes difficultés à différencier cette affection des cas de cirrhose banale avec diabète. La ponction-biopsie du foie permet cette distinction. P. Cazal [20] cite, à ce propos, un exemple très intéressant : « Un de nos malades avait vu apparaître simultanément un diabète acidotique avec polynévrite et une cirrhose hypertrophique œdémateuse accompagnée de subictère. L'impression clinique était celle d'un diabète bronzé avec cirrhose. La ponction-biopsie rectifia le diagnostic en montrant une cirrhose diffuse sans traces du pigment ferrique. Ces mêmes lésions furent retrouvées lors d'une deuxième ponction deux mois après ».

P. Chaffiel [22] rapporte, dans sa thèse, deux observations analogues de M. Plauchu et de M. Girard.

La pigmentation ferrique se met en évidence par la réaction de Perls. Mais M. Girard, M. Plauchu, et leurs collaborateurs [40] insistent sur le fait que cette réaction n'est pas nécessaire. Dans tous les fragments de ponction-biopsie de cirrhose pigmentaire qu'ils ont examinés, ils ont, en effet, toujours trouvé la pigmentation évidente même sans coloration spéciale. Selon ces auteurs, un anatomopathologiste entraîné peut déceler le pigment dans les cellules colorées par la méthode standard, « sans qu'il soit besoin de coloration de Perls pour lever les doutes ». C'est par ce moyen de la ponction-biopsie hépatique, dont les résultats ont été interprétés par les Professeurs Agrégés F. Benazet et M. Plauchu, que nous avons éliminé de notre étude les cas de cirrhose pigmentaire.

Dans la recherche des troubles du métabolisme des sucres au cours des cirrhoses, nous n'avons retenu que les cas de diabète évidents au point de vue biologique. Les perturbations du métabolisme glucidique sont en effet fréquentes dans ces affections, mais elles se présentent, en général, sous la forme d'états paradiabétiques. Camelin, Accoyer, Garnung et Drulhon [14] ont très justement fait remarquer que ces états paradiabétiques peuvent se révéler comme étant des prédiabètes. Le diabète confirmé se présente comme un trouble permanent de la tolérance aux hydrates de carbones. Il peut être patent et se manifester par une hyperglycémie à jeun supérieure à 1,30 g. ‰, ou simplement latent, et se révéler par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée dont le maximum s'élève toujours au delà de 2 gr. ‰. Nous n'avons conservé dans cette étude que les cas présentant ces critères.

Nous avons aussi, délibérément, évité de rapporter les cas de stéatose alcoolique qui « constitue le substratum histologique habituel du gros foie alcoolique simple » [12]. Premier stade de l'intoxication alcoolique, elle précède toujours la sclérose [52], mais n'a pas d'individualité évolutive : elle régresse sans séquelles, ou laisse la place à des lésions parenchymateuses dont le stade ultime est

la cirrhose. De plus, elle ne s'accompagne d'aucune modification des tests de floculation hépatique [2]. Enfin, la stéatose hépatique est très fréquente au cours du diabète [63, 48]. L'étude de ces cas nous aurait donc créé des difficultés insurmontables, pour un intérêt médiocre ; et nous avons préféré éliminer toutes les observations où la ponction-biopsie ne révélait qu'une surcharge graisseuse.

Nos observations ne concernent donc que des cas d'association d'un diabète et d'une cirrhose alcoolique banale confirmée cliniquement ou anatomiquement.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

« Glycosuria is rare in ordinary cirrhosis », écrivaient en 1919 H. Rolleston et J.-W. Mac Nee [31]. Pourtant, dans une statistique publiée en 1890, Glenard notait la fréquence du gros foie chez les diabétiques, et allait jusqu'à affirmer « l'existence d'un diabète vrai produit uniquement par une affection du foie d'origine exclusivement alcoolique ».

En 1902, Lépine rappelle que « plusieurs cliniciens ont noté non seulement la coïncidence d'un diabète et d'une cirrhose hépatique, mais encore l'antériorité de cette dernière ». A la même époque, Dieulafoy rapportait, dans ses *Cliniques de l'Hôtel-Dieu*, un cas de diabète avec « ascite sucrée ».

En 1920, Chvosteck, étudiant la pathogénie des cirrhoses en général, constate leur fréquente association avec le diabète. Il estime que les lésions pancréatiques favorisent, si elles ne l'expliquent totalement, le développement de la sclérose hépatique.

N. Fiessinger, en 1928, en réunit plus d'une vingtaine d'observations, et consacre, dans le *Journal de Médecine et de Chirurgie Pratique*, une revue d'ensemble à ce sujet. Un an plus tard, c'est P. Nigay [57] qui, dans sa thèse, étudie cette association.

En 1932, R. Even [27], dans une thèse inspirée par M. Villaret et L. Justin-Besançon, signale que « le diabète est plus fréquent qu'on ne croit dans les cirrhoses bana-

les », mais qu'il « est cependant incontestablement plus rare que dans les cirrhoses pigmentaires ».

G. Carrière et P.-J. Gineste [18], en 1936, essaient de déterminer la pathogénie de cette association. Ils invoquent l'atteinte simultanée du système pancréatico-spléno-hépatique par l'alcool et le rôle possible du système réticulo-endothélial.

Dans *Clinique et Investigations*, paru en 1946, N. Fiesinger [31] reprend l'étude de cette association du point de vue qui nous intéresse. Il classe les faits en trois groupes : ou bien le diabète précède la cirrhose, ou bien il l'accompagne, ou bien il la suit. Il insiste sur le rôle du foie, qu'il considère comme certain, et sur celui du pancréas. « Il est certain, écrit-il, que le diabète des cirrhoses est, de tous les diabètes, celui qui, le plus fréquemment, résulte d'une sclérose pancréatique ».

En 1950, Reinberg et Lipson [72] mentionnent cette association.

Depuis, d'autres travaux ont paru sur la question. Citons ceux de J. Caroli, J. Etève et J. Bertrand [17], en février 1953, ceux de H. Bauer [5], en juin 1953, qui signalent l'amélioration du diabète au cours de la cirrhose de Laënnec.

En 1954, J. Caroli et J. Etève [16] confirmant les constatations de M. Villaret, L. Justin-Besançon et R. Even, montrent qu'il existe toutes les transitions entre la surcharge ferrique à minima des cirrhoses et la grande hémochromatose.

CHAPITRE II

LES MOYENS D'ETUDE DE LA CIRRHOSE ET DU DIABETE

CONFRONTATION DE LEURS RESULTATS

Si les moyens d'étude de la cirrhose et du diabète sont nombreux, la confrontation des résultats fait apparaître de multiples difficultés, lorsqu'il s'agit de déterminer la précession d'un état morbide sur l'autre. Et seule, l'étude minutieuse de ces résultats peut orienter dans une discrimination si malaisée.

1° LES MOYENS D'ETUDE DE LA CIRRHOSE

Ils relèvent actuellement de trois chefs : l'étude clinique, l'étude anatomique, l'étude biologique, la corrélation entre ces deux dernières réalisant ce que G. Albot et J. Dieryck ont appelé le « syndrome histobiologique [2].

L'étude des signes cliniques conserve tous ses droits dans l'établissement du diagnostic d'une cirrhose. Mais, écrit N. Fiessinger, « le cortège symptomatique de la cirrhose est tellement variable, suivant les cas, que la dureté diffuse du foie constitue le seul caractère constant et fidèle

de la cirrhose » [33]. Aussi n'approfondirons-nous pas les multiples symptômes qui militent en faveur du diagnostic de cette affection. Nous nous réservons d'étudier, à la fin de ce chapitre, les quelques caractères propres à la cirrhose en contradiction avec les modifications cliniques habituellement rencontrées dans le diabète, et nous permettant, de ce fait, un essai de classification.

L'alcoolisme chronique est un facteur prépondérant dans l'étiologie de la cirrhose. L'imprégnation éthylique est toujours de longue durée. « Le cirrhotique n'est pas un alcoolique véritable mais un buveur habituel », dit N. Fiessinger [33]. Nous avons, en effet, relevé des habitudes œniliques très anciennes chez nos cirrhotiques. Par contre, les autres agents cirrhogènes (paludisme, syphilis, tuberculose, virus, maladie de Banti), n'ont été trouvés que très rarement, et toujours associés à l'alcoolisme.

Si, dans les cas de cirrhose confirmée, le diagnostic clinique est formel, il est d'autres cas où, la cirrhose étant à l'état latent, ce diagnostic ne peut être que soupçonné. G. Albot et ses collaborateurs [3] ont attiré l'attention sur la précocité des altérations biologiques et de la circulation intrahépatique au cours de ces cirrhoses alcooliques latentes. La phlébographie portale, après laparotomie, leur a montré que la veine porte et ses grandes branches fonctionnaient normalement, alors que les petites branches semblaient moins perméables. La phlébographie post mortem le confirma et révéla une très importante circulation collatérale, spécialement par les veinesésentériques et le long de la petite courbure de l'estomac. Dans ces cas à symptomatologie discrète, l'étude histologique et les examens biologiques revêtent une grande importance.

L'étude histologique, réalisée par le moyen de la ponction-biopsie hépatique, permet en effet une plus grande sécurité de diagnostic. Elle nous apporte des images micro-

scopiques que G. Albot, R. Dupuy, J. Herman et M. Corveille [2] ont groupées comme suit :

- stéatose anatomique isolée, avec parenchyme stéatosé et mésenchyme normal,
- hépatite cirrhogène stéatosique, avec parenchyme stéatosé, modifié dans son architecture lobulaire, et réaction mésenchymateuse sous forme de sclérose des espaces portes et d'épaississements des cellules de Kupffer,
- hépatite cirrhogène cytolytique, l'atrophie se substituant à la stéatose, avec réaction nodulaire hyperplasique, le mésenchyme étant le siège d'une sclérose annulaire avec hyperplasie des cellules de Kupffer.

Comme il a été dit plus haut, la première forme de cette classification a été éliminée de notre étude.

L'examen histologique a été associé, par les mêmes auteurs, à des épreuves biologiques, réalisant ainsi le « *syndrome histobiologique* ». Ils ont en effet étudié concurremment les épreuves dites de traversée (opsiurie, galactosurie provoquée, élimination de l'acide hyppurique), les tests de floculation hépatique (thymol-test, red colloïdal test, tests de Gros et de Kunkel), le taux des protides sanguins (protides totaux, albumines, globulines, rapport S/G).

De façon à rendre cette étude plus homogène, nous ne retiendrons que l'étude des tests de floculation et celle du taux des protides sanguins, examens les plus couramment pratiqués dans les services d'où proviennent nos observations.

Pour G. Albot et ses collaborateurs [2], les faits biologiques sont superposables aux images histologiques. Ils remarquent en effet que,

— dans la stéatose anatomique confirmée, les épreuves hépatiques sont normales ou perturbées, ces troubles portant alors sur la diurèse, la galactosurie, la protidémie

avec hyperglobulinémie. Les épreuves de floculation sont, par contre, toujours négatives (argument en vertu duquel cette forme a été éliminée). Aux épreuves hépatiques normales correspond la stéatose pure ; aux épreuves hépatiques perturbées correspond l'hépatite stéatosique de pronostic différent.

— dans l'hépatite cirrhogène stéatosique, les troubles de la traversée sont constants, le red colloïdal test est toujours positif, les autres tests de floculation donnant des résultats variables. On note toujours une hyperglobulinémie.

— dans l'hépatite cirrhogène cytolytique, toutes les épreuves hépatiques sont perturbées.

— dans la cirrhose résiduelle, toutes ces épreuves deviennent négatives.

Après ce bref aperçu sur cet essai de classification histobiologique des cirrhoses, il importe d'estimer la valeur de ces *épreuves biologiques* et d'étudier les autres modifications humorales pouvant survenir dans l'évolution d'une cirrhose hépatique.

Les épreuves de traversée sont excellentes [32, 34, 35], mais n'ont pas été utilisées dans les observations que nous rapportons. Pour N. Fiessinger, l'épreuve de la galactosurie provoquée « est une réaction utile quand elle est positive, mais qui n'a aucune valeur quand elle est négative » [32]. Proche de cette épreuve est celle de l'hyperglycémie provoquée, si fréquemment perturbée au cours des cirrhoses, ce qui pose le problème des états paradiabétiques [11]. Cette perturbation du métabolisme glucidique n'est d'ailleurs pas obligatoirement dans le sens de l'hyperglycémie, puisque, d'après R. Cachera [12], la glycémie est nettement abaissée au cours des états précirrhotiques chez les alcooliques, et « ce fait, rare même dans les insuffisances fonctionnelles sévères du foie, semble assez particulier à ces stéatoses alcooliques ».

Les réactions de floculation ont fait l'objet de nombreux travaux récents. Il s'agit, dit M. Paget, de « détecter par des artifices variés la moindre stabilité des protéides du sérum sanguin » [58]. L'action « antifloculante » des albumines solubles dans l'eau ne peut s'exercer que s'il existe un certain rapport entre le taux des albumines et des globulines du sérum. Toute variation dans ce rapport entraîne une instabilité facilement mise en évidence par les réactions de floculation. Ces réactions sont nombreuses, et nous n'envisagerons dans cette étude que celles ayant été utilisées au cours de l'examen des malades dont nous rapportons les observations. Le thymol-test, ou réaction de Mac Lagan, est très utilisé. A l'origine de la positivité de ce test, il y aurait « vraisemblablement, une perturbation qualitative des albumines, sûrement une augmentation du taux des gamma-globulines et surtout une hausse des bêta-globulines liées aux lipides » [58]. La réaction de Hanger à la céphaline-cholestérol signe l'augmentation des gamma-globulines. Le test de Gros est une variante de la réaction de Takata et Ara au chlorure mercurique. D'après M. Paget, ce test est toujours positif dans les sérums dont le rapport S/G est inférieur à l'unité.

Ainsi, en tenant compte des origines respectives des albumines et des globulines, on peut « affirmer que la réaction de Gros, et dans une plus faible mesure, les réactions de Mac Lagan et de Hanger, traduisent une atteinte plus ou moins grave de la cellule hépatique. Ces dernières « extériorisent », en outre, la réaction du mésenchyme hépatique à l'agression » (M. Paget). C'est aux mêmes conclusions que sont arrivés F. Benazet, R. Sohier, R. Fontanges [6], en comparant les résultats de ces réactions de floculation avec ceux fournis par la ponction-biopsie hépatique. Ils ont constaté que les réactions de Hanger et de Mac Lagan sont des tests mésenchymateux traduisant l'hyperplasie kupfférienne et la présence d'infiltrats inflammatoires des espaces portes, alors que le test de Gros serait un test parenchymateux étudiant la cellule hépa-

tique. Confrontant également les résultats du red colloïdal test de Ducci avec ceux des autres réactions, ces auteurs concluent que ce test est le plus sensible et le plus spécifique des tests mésenchymateux. De même G. Albot et M. Corteville [1], qui font de la positivité de cette réaction une preuve d'évolutivité. Enfin M. Plauchu, J. Blanc et P. Ruitton [62], étudiant parallèlement les résultats de la ponction-biopsie du foie et de la réaction de floculation au rouge colloïdal dans le diagnostic de l'hépatite mésenchymateuse et de la cirrhose, ont conclu à la superposition de ces résultats.

C'est l'association de ces tests mésenchymateux (Mac Lagan, RCT, Hanger) et parenchymateux (Gros) qui se trouve le plus souvent utilisée dans les observations que nous rapportons.

En dehors de la positivité de ces réactions de floculation, que nous grouperons sous le terme général de « sérologie hépatique », la cirrhose entraîne des modifications quantitatives des protéines sanguines. On observe en effet une baisse des protéines totales, celle-ci se faisant au détriment des albumines sériques et entraînant une diminution de la valeur du rapport S/G. Du point de vue qualitatif, les examens électrophorétiques [7, 38, 43, 77], corroborent les résultats des réactions de floculation. Dans les cas de stéatose anatomique isolée [2], les réactions de floculation sont négatives et il n'existe pas de perturbations protidiques, si bien que, pour L. Hartmann [43], « lors de la surveillance du malade, l'apparition de modifications de l'équilibre protidique, la positivité de diverses réactions de labilité plasmatique, seront des arguments pour affirmer le passage à la cirrhose simple hypertrophique ». Dans tous les cas de cirrhose (hépatite cirrhogène stéatosique ou cytolytique de G. Albot et collaborateurs [2]), l'augmentation du taux des gamma-globulines est constante, comme le prouvait déjà la positivité des tests mésenchymateux. Par contre, on observe une chute importante du taux des albumines.

L'exploration des fonctions du foie présente moins d'intérêt, pour juger de l'évolution d'une cirrhose [32]. Ces recherches constituent néanmoins les examens courants qui déterminent l'importance de l'insuffisance hépatique. Elles explorent les fonctions biliaire et uréogénique.

La cirrhose se caractérise aussi par une difficulté dans la transformation de la vitamine K en prothrombine, dont le taux, inférieur à 50 % [7, 50], se maintient à ce chiffre après injection de K-thrombyl. Pour M. Girard, M. Plauchu et J. Fayolle [39], c'est l'examen de laboratoire le plus intéressant dans l'étude de cette affection. On y ajoute la recherche des temps de saignement et de coagulation et celle du signe du lacet.

L'étude hématologique des cirrhoses a fait l'objet de travaux récents de P. Croizat, P. Morel, R. Creysse et collaborateurs [25]. Ces auteurs ont constaté l'existence d'une anémie fréquente se répartissant en 3 populations autour de 1.500.000 GR, 2.500.000 GR et 3.200.000 GR. Cette anémie est macrocytaire avec augmentation de la valeur globulaire. La formule blanche présente aussi des modifications se caractérisant par une polynucléose neutrophile, surtout dans les cas fébriles. Pour P. de Graciansky et M. Mouzon [41], l'importance de cette polynucléose serait un élément de gravité évolutive.

Au cours des cirrhoses, la baisse de l'élimination rénale de l'eau et du sodium est reconnue. Pour M. Villaret, L. Justin-Besançon et A. Paraf [82], il y a néanmoins absence de tout trouble rénal. « Les reins conservent leur pouvoir de dilution et de concentration. L'examen du sédiment est en général normal. La structure histologique de ces reins est le plus souvent normale. » Pour ces auteurs, le trouble serait prérénal. R. Cachera, F. Darnis et J. Lubetzki [13] considèrent eux aussi comme démontrée l'intégrité anatomique et clinique du rein des cirrhotiques, la perturbation ne portant que sur l'élimination de l'eau et du sel. Par contre, R. Cattin et ses collaborateurs [19] signalent « l'extraordinaire fréquence » des lésions réna-

les. Citant les observations de nombreux auteurs, ils remarquent l'analogie existant entre ces lésions et celles décrites par Kimmelstiel et Wilson dans le diabète sous le nom de glomérulosclérose. D'autres auteurs [60] rapportent également un taux élevé de glomérulo-néphrites, de type aigu, subaigu ou chronique, apparaissant précédées par le développement de la cirrhose.

En dehors des investigations cliniques, histologiques et biologiques, quelques *examens paracliniques* sont utiles dans l'appréciation du processus cirrhotique. La recherche radiographique des varices œsophagiennes, « reflet précieux d'une hypertension portale même latente » [7], et l'examen du fond de l'œil, cherchant à déceler l'existence d'une névrite optique rétrobulbaire, sont les plus intéressants.

Tels sont les moyens d'étude ayant été mis en œuvre pour mesurer l'ampleur de l'atteinte toxique des malades dont nous présentons plus loin les observations. Le dépouillement méthodique des résultats de ces examens et leur confrontation avec ceux que l'on obtient chez le diabétique, nous aideront à déterminer la précession du diabète ou de la cirrhose.

2° LES MOYENS D'ETUDE DU DIABETE

D'un point de vue général, les procédés d'investigation utilisables dans le diabète sont comparables à ceux de la cirrhose. On distingue, en effet, les trois mêmes moyens d'étude, clinique, histologique et biologique.

L'étude clinique ne sera envisagée ici que sous l'angle du diabète de l'adulte. P. Guinet, dans un article récent paru dans la *Revue Lyonnaise de Médecine* [42], en décrit l'évolution habituelle. Mentionnant que « le plus grand nombre des diabétiques se recrute après 40 ans, de préférence autour de la cinquantaine », cet auteur résume ainsi l'évolution de leur affection : « ces malades ont d'abord été des obèses, puis ils deviennent des diabétiques, et ils finissent en vasculaires ». Il est, en fait, extrêmement fréquent de retrouver une obésité ancienne dans les antécédents de ces sujets. Celle-ci est due à la suralimentation qui, d'après R. Boulin [11], serait un des facteurs essentiels dans l'étiologie. « Il faut reconnaître, écrit J. Turiaf [80], que les surcharges alimentaires retentissent à la longue sur les grandes centrales régulatrices des métabolismes hydrocarboné, protéidique et lipidique », mais il faut « qu'elles s'exercent sur un terrain prédisposé ». L'hérédité [68] est, en effet, un facteur très important dans la genèse du diabète. Une statistique de S. Sukienik [78], faite sur une population juive dont on connaît par ailleurs la prédisposition au diabète [81], laisse apparaître une proportion de 30,4 % d'antécédents héréditaires. Plus que la suralimentation, interviendrait, à côté du facteur héréditaire prédisposant, la « malnutrition », ou dysalimen-

tation par excès de glucides, déjà remarquée par J. Turiaf [80] et soulignée récemment par A. Lacroix et J. Bonnet [47] dans leur rapport sur la fréquence du diabète chez les musulmans algériens présenté au Congrès de Vais de 1952. D'autres facteurs étiologiques beaucoup moins importants peuvent être invoqués. Nous ne nous y arrêterons pas, mais nous essaierons de démontrer, avec l'appui de quelques observations, et dans un prochain chapitre, le rôle de la cirrhose du foie dans la genèse du diabète.

Pour P. Guinet, l'obésité, si fréquemment associée à des troubles du métabolisme hydrocarboné se manifestant par des courbes d'hyperglycémie provoquée d'allure paradia-bétique (flèche maximum supérieure à 1,60 gr. ‰), constitue la phase prédiabétique. Celle-ci se continue insensiblement par la phase diabétique où apparaissent les symptômes classiques du diabète : polyphagie, polydipsie, polyurie avec glycosurie. Il s'agit d'un diabète gras, et « les complications propres au syndrome hyperglycémique ne revendiquent qu'une faible place chez ces malades » [42]. Ce n'est qu'à la phase postdiabétique qu'apparaissent les complications. Celles-ci sont d'ordre dégénératif et intéressent l'œil, le rein, le cœur, les artères des membres et le système nerveux.

C'est à la recherche de ces complications tardives que nous nous sommes attachés au cours de cette étude,

leur découverte constituant un critère de l'ancienneté du diabète. Aussi l'examen du fond de l'œil présente-t-il ici une grande importance.

La rétinopathie diabétique est la plus fréquente des complications oculaires. Son apparition est souvent précédée par la positivité du signe du lacet [51], comme l'ont montré Levrat et Paufigue. Le glaucome hémorragique peut se voir. Enfin la cataracte, « que l'on découvre une fois sur trois chez les diabétiques de plus de quinze ans

d'évolution » [42], guette le malade. Elle ne diffère pas de celle du vieillard. Mais « une cataracte banale, développée chez un diabétique sans aucune caractéristique d'origine glycosurique, a vu, dans la plupart des cas, son développement facilité par les atteintes vasculaires, nerveuses et même tissulaires qu'entraîne le mal ; et de ce fait la discrimination est difficile à faire » (J. Sedan et G. Farnarier [75]).

L'atteinte rénale se manifeste sous le tableau clinique du mal de Bright. L'albuminurie est discrète. D'après F. Rathery et Bachman [67], sa fréquence serait de 11 % dans les cas de diabète simple et de 4 % dans les cas de diabète consomptif. Elle s'associe à l'azotémie et à l'hypertension qui « est presque de règle » [42]. A ces trois symptômes (albuminurie, azotémie, hypertension) peuvent venir s'ajouter des œdèmes, réalisant ainsi ce que E. Azerad [4] appelle « la tétrade clinique de la glomérulo-hyalinose des diabétiques », et ce qui constitue le syndrome de Kimmelstiel et Wilson [26, 46, 64].

Angine de poitrine, infarctus du myocarde, artérite des membres sont les complications vasculaires majeures rencontrées au cours du diabète.

Quant aux complications neurologiques, elles intéressent surtout les nerfs. P.P.-Ravault, M. Devic et E. Lejeune [71] ont insisté sur la fréquence des ces anomalies. Déplorant l'intrication fréquente de facteurs associés, « et dont la recherche, en ce qui concerne l'éthylisme du moins, est en grande partie fonction de la sincérité du sujet », ces auteurs distinguent des aréflexies achilléennes ou rotuliennes simples, des aréflexies tendineuses associées à un syndrome douloureux, pouvant faire discuter l'existence d'une polynévrite sensitive, des aréflexies très diverses réalisant le tableau d'une polynévrite sensitivo-motrice des membres inférieurs. Sur une statistique portant sur 200 cas de diabète, P.P.-Ravault et ses collaborateurs ont trouvé 37 cas de troubles neurologiques sans facteurs associés, soit 18,5 %. Constatant que le taux des compli-

cations nerveuses ne semble pas lié au chiffre de la glycémie, ils mentionnent que « les troubles neurologiques sont deux fois plus fréquents chez les diabétiques anciens », et d'autant plus que ces sujets présentent des lésions vasculaires (hypertension artérielle, artérites ou troubles rénaux).

Cette concordance de l'âge, ou plus exactement de l'ancienneté du diabète, avec l'importance des complications de la phase postdiabétique est aussi constatée par P. Guinet, citant Lundback qui réunit l'étude de ces troubles dégénératifs sous le vocable de « Long term diabète ». Pour P. Guinet également, l'importance des lésions de la phase postdiabétique n'est pas en relation avec le taux de la glycémie.

Celle-ci est le seul *examen biologique* indispensable pour l'étude et le contrôle d'un diabète. La glycosurie ne renseigne, en effet, qu'en fonction de la barrière rénale. C'est pourquoi l'hyperglycémie à jeun est la « véritable signature humorale du diabète » [74]. La glycémie normale oscille entre 0,80 et 1,10 gr. par litre. Dans la grande majorité des diabètes non traités, on trouve des glycémies supérieures à 1,50 gr. ‰. Il faut néanmoins noter qu'un nombre important de diabétiques (7 % des cas dans la statistique de Boulin et Rambert) présente un taux de glucose sanguin compris entre 1,15 gr. et 1,50 gr. par litre. Pour Joslin, le taux minimum de la glycémie chez le diabétique est de 1,30 gr. ‰. C'est ce chiffre que nous avons pris comme référence.

J. Sallet [74] accorde une grande valeur à cette recherche de l'hyperglycémie à jeun, mais ne la considère pas comme absolue. En cas de suspicion d'un diabète, on doit recourir à l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire. Elle permet la découverte de diabètes latents. Vulgarisée par M. Labbé et Nelyeux, c'est une méthode désormais classique, consistant en l'ingestion de 50 gr. de glucose pur dissous dans 200 gr. d'eau, le sujet étant à jeun. Quatre

dosages de la glycémie sont pratiqués [66] : le premier avant la prise de glucose, le second une heure après, le troisième une heure et demie, et le quatrième deux heures et demie après. Pour la simplification de l'exposé, nous ne mentionnerons que ces quatre chiffres pour exprimer le résultat des épreuves d'hyperglycémie provoquée que nous rapportons dans nos observations.

Normalement la glycémie part du taux de 1 gr., ne dépasse guère 1,50 gr. au bout d'une demi-heure, et baisse légèrement au-dessous du taux initial au bout de deux heures. Chez le diabétique, la glycémie, élevée au départ, atteint son maximum au bout d'une heure et demeure encore haute au bout de deux heures. Récemment Boulin [11] a proposé l'épreuve d'hyperglycémie écourtée avec dosage à jeun, puis une heure et demie après l'ingestion de 50 gr. de glucose. Selon lui, on doit tenir pour diabétique tout sujet chez lequel le second chiffre est supérieur à 2 gr.

La recherche du sucre dans les urines présente moins d'intérêt du fait de sa variation en fonction du seuil rénal. La glycosurie s'est révélée très souvent inconstante dans nos observations. Nous avons vu, en étudiant les complications d'ordre dégénératif du diabète, qu'à la glycosurie pouvait s'ajouter une albuminurie, le plus souvent intermittente et isolée, mais parfois aussi permanente avec altération du sédiment urinaire témoignant d'une atteinte rénale caractérisée.

Les autres modifications humorales se montrent moins importantes, par rapport au trouble du métabolisme hydrocarboné. L'augmentation du taux des lipides sanguins et, en particulier, du cholestérol, revêt néanmoins une grande importance pronostique en ce qui concerne les complications de la phase dite « postdiabétique » [42]. Les modifications des protéines sanguines, dont le taux, considéré comme normal au cours du diabète, avait été trouvé augmenté par F. Rathery et L. Levina [69], ont fait l'objet de travaux récents grâce à la découverte du

nouveau moyen d'investigation que constitue l'électrophorèse. G. Bogdanowicz et ses collaborateurs [9], en 1953, F. Heintzelmann [44] en 1954, ont montré l'existence d'une hypoalbuminémie et d'une hyperglobulinémie chez le diabétique, l'augmentation des globulines portant sur les alpha — et surtout les bêta-globulines (celle-ci serait en rapport avec l'existence d'une rétinopathie diabétique [38]). Ce dernier auteur signale en outre un thymol-test anormal dans 40 % des cas, rejoignant en cela les constatations faites par Plauchu, Lejeune, Poggi et Clarard [63] dans une étude sur le foie diabétique. Celle-ci comportait le dosage des protides totaux et le calcul du rapport S/G, la recherche du taux de prothrombine, du taux de cholestérol et des lipides totaux, les tests de floculation de Hanger et de Gros. Toutes ces épreuves se sont montrées peu modifiées, à l'exception des tests de floculation souvent positifs. Ceux-ci ont également été positifs dans 66 % des cas chez les 225 diabétiques observés par J. Pomeranze [65].

Du point de vue hématologique, si la formule blanche ne présente pas de modifications importantes [59], l'anémie de type pernicleux, déjà signalée par Root [73], serait, d'après F.S. Weinberg [83], beaucoup plus fréquente qu'on ne croyait jusqu'ici. L'achylie gastrique serait, à ses yeux, la relation capitale entre les deux maladies. L'hyperplaquettose pourrait se voir au cours du diabète, mais surtout l'hyperprothrombinémie. Selon C. Forattini et E. Pradelli [37] qui l'ont remarquée dans 73 % des cas chez 66 diabétiques, cette augmentation du taux de prothrombine serait d'environ 12,6 %. Enfin rappelons la valeur du signe du lacet comme test précoce des lésions vasculaires des diabétiques [51].

L'intérêt suscité par *l'examen histologique* du foie au moyen de la ponction-biopsie a conduit J. Mirouze [56] à l'étude anatomique systématique des modifications hépatiques au cours du diabète. Il a ainsi constaté l'existence

d'un véritable reflet hépatique des diverses formes de diabète qui permettrait un diagnostic étiologique précis.

Malheureusement ces constatations n'ont pas été retrouvées par M. Plauchu et ses collaborateurs [63]. Éliminant tous les cas de diabète présentant une affection associée pouvant entraîner des perturbations hépatiques, ces auteurs ont entrepris, sur 26 observations, l'étude fonctionnelle et anatomopathologique du foie diabétique. L'histologie leur a confirmé l'existence fréquente de la stéatose, qui, selon eux, ne semble pas permettre à elle seule d'attribuer une étiquette étiopathogénique particulière. De même P. Mériel, Ch. Darnaud et leurs collaborateurs [53] n'ont pu retrouver les modifications cytologiques décrites par J. Mirouze. Les noyaux à glycogène, loin de caractériser le diabète stéroïde, ont fait défaut dans un cas de syndrome de Cushing. Ils se trouvaient au contraire en grande abondance au cours des diabètes de deux acromégales. Quant à la stéatose, elle se trouvait présente dans le cas de syndrome de Cushing, et absente dans les deux autres. Pour eux aussi, la ponction-biopsie hépatique ne saurait suffire, en pratique, à déterminer l'origine d'un diabète. R. Lecluyse [49] est arrivé également aux mêmes conclusions.

En dehors de ces examens cliniques, biologiques et histologiques explorant plus particulièrement le pancréas endocrine, il faut mentionner les *moyens d'investigation de la fonction exocrine* [55], étude biologique (recherche de l'amylasurie, mesure de l'activité trypsique et lipasique du suc pancréatique, étude de la digestion protéidique et lipidique intestinale) et recherche radiographique des calcifications pancréatiques [45]. Leurs résultats sont en fait le plus souvent négatifs au cours du diabète ; et ces examens n'ont pas été pratiqués.

3° CONFRONTATION DES RESULTATS

Après cet aperçu sur les procédés d'investigation utilisables dans la cirrhose et le diabète, il importe d'établir une comparaison de leurs résultats. Celle-ci fait apparaître combien est difficile à démêler l'intrication de ces deux affections.

Il est des cas faciles, où le diabète apparaît comme existant de très longue date, et où la cirrhose n'est que la conséquence de la polydipsie du sujet, le diabète ne pouvant à lui seul la provoquer [54]. De même, lorsque la cirrhose est nettement antérieure à l'apparition des premiers troubles du métabolisme hydrocarboné.

Le problème est plus ardu lorsque les deux affections semblent simultanées. N. Fiessinger [31], dans le chapitre de *Clinique et Investigations* qu'il a consacré au diabète des cirrhoses, insiste sur la latence du diabète dans ces cas, les signes cliniques faisant souvent défaut. Or la découverte fortuite d'une glycosurie permanente, ou mieux d'une hyperglycémie à jeun ou d'un trouble important de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, ne renseigne pas sur l'ancienneté du diabète. Et ce n'est que sur les accidents du « long term diabètes » que l'on peut en juger. Toutes les complications vasculaires, qu'elles intéressent l'œil, le rein, le système nerveux, le cœur ou les vaisseaux, impliquent, en effet, une longue évolution du processus diabétique. Ces lésions s'installent après cinq ans d'évolution, et ce n'est qu'après dix ans en moyenne qu'elles deviennent manifestes [51]. Elles s'accompagnent, du point de vue biologique, d'une augmentation du taux des lipides et du cholestérol sanguins. Ces perturbations vas-

culaires sont rares dans la cirrhose, et, en particulier, la tension artérielle, dont l'augmentation est considérée comme pratiquement constante au cours d'un diabète évolué, est au contraire peu élevée dans cette affection [32, 82]. Si, dans une statistique portant sur 160 observations de cirrhose avec examen anatomique systématique du cœur, L. Bouchut, R. Froment et Grasset [10] ne retrouvent que dans 10 % des cas cet abaissement de la tension artérielle, ils constatent néanmoins qu'« elle est comprise entre les limites normales dans 103 cas (64 %) ». Ils notent « une tension un peu forte, dépassant le chiffre de 14 », dans 25 % des cas, mais « il ne s'agit d'hypertension véritable (16 ou plus), encore que modérée dans la majorité des cas, que dans la moitié des faits précédents ».

Il est par contre de nombreux points communs rendant très délicate l'interprétation des résultats. Rappelons à ce sujet la possibilité d'existence de polynévrite d'origine éthylique ou diabétique, la fréquence des anomalies des tests de floculation au cours du diabète, la positivité du signe du lacet (celui-ci souvent associé à une rétinite diabétique [51]). Il n'est pas jusqu'à la ponction-biopsie hépatique qui ne puisse présenter des analogies. La stéatose se rencontre, en effet, dans le diabète et au premier stade de la cirrhose. Et c'est un argument pour ne pas tenir compte des observations où l'examen histologique ne révèle que la présence d'une stéatose. Dans les cas qui nous intéressent, il montre les différentes étapes de la sclérose (insulaire, interinsulaire, annulaire) et permet ainsi de juger de l'ancienneté de la cirrhose. Mais cet examen histologique ne se retrouve pas dans toutes les observations présentées, la ponction-biopsie du foie n'étant pas alors une méthode d'investigation courante, ou n'ayant pas été pratiquée. L'examen clinique garde sa très grande valeur, faisant ici seul le diagnostic. Joint à l'étude biologique, il aide dans tous les cas à déterminer le degré d'évolution du processus cirrhotique.

Nous allons ainsi étudier un certain nombre d'observations d'association de diabète et de cirrhose alcoolique, et nous essaierons ensuite de les classer en fonction de la précession d'une affection par rapport à l'autre.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Elles concernent des malades ayant été traités à la Clinique Médicale du Professeur P.-P. Ravault (Pavillon E). à l'Hôpital Edouard Herriot (Pav. E, HEH), et dans le service de Médecine Générale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes (MG HMID).

Quinze observations ont été réunies comportant l'association d'un diabète avec une cirrhose alcoolique. Celle-ci est du type hypertrophique (11 cas dont deux avec ascite), ou atrophique (4 cas dont un sans ascite).

OBS. 1. — Mme Ba., née Louise Des., (6739, Pav. E., HEH).

Diabète ancien avec acidose.

Polynévrite. Tuberculose pulmonaire.

Cirrhose éthylique hypertrophique.

Malade de 56 ans entrant dans le service en février 1953, à la suite d'un malaise survenu sur la voie publique. Ethylisme à 1 litre $\frac{1}{2}$ par jour. Pas d'antécédents diabétiques héréditaires.

C'est en juin 1945 que l'on découvre le diabète. La glycémie est à 2,10 gr $\%$. La glycosurie est de 54 gr $\%$, soit 102 gr par 24 H. Pas d'acétonurie, ni d'albuminurie. Un an plus tard, la malade présente un malaise avec syncope et tremblements. Glycémie : 3 gr $\%$. Puis en décembre 1946, nouvelle hospitalisation, la malade se plaignant alors de névralgie sciatique bilatérale. Glycémie : 1,50 gr $\%$. Cholestérolémie : 2,48 gr. p. mille. Il n'y a toujours ni acétonurie, ni albuminurie.

En juin 1951, la malade revient dans le Service. Son diabète est instable, et le traitement insulinaire (20 U. d'insuline ordinaire) est mal supporté. Glycémie : 2,50 gr. $\%$. Pas d'acétonurie, mais RA = 45 vol. $\%$. Cholestérol sanguin :

2,40 gr. ‰. Urée sanguine : 0,37 gr. ‰. Coeff. Maillard : 10. En décembre 1952, elle est de nouveau hospitalisée pour crampes et paresthésies du membre inférieur gauche. Abolition des achilléens. Polyphagie, polydipsie, polyurie, céphalées, vertiges et acouphènes. Condensation pulmonaire G. au niveau du sommet de Fowler et BK + dans les crachats FO normal. A l'entrée, en février 1953, tremblement distal, varicosités des pommettes. Hépatomégalie dure à 3 travers de doigts au-dessous des fausses côtes, sans splénomégalie, ni ascite. Albuminurie, glycosurie, acétonurie.

Caverne pulmonaire tuberculeuse en arrière du hile gauche. Pas de BK à l'examen direct des crachats.

Examens biologiques :

Sérologie hépatique négative (Gros 2,8 ; Mac Lagan 2,6 ; Hanger 0). Glycémie : 2,50 gr. ‰.

OBS. II. — M. Gontrand Va., (762, Pav. E. HEH).

Diabète ancien avec hypertension.

Cirrhose éthylique hypertrophique.

Ce malade de 59 ans, voyageur de commerce, entre dans le Service le 4 février 1941. Un examen d'urines systématique a révélé une glycosurie. Celle-ci a déjà été trouvée en 1937, et était de 12 gr. ‰. La glycémie était alors à 2 gr. ‰. Depuis plusieurs années déjà, le sujet présentait polyphagie, polydipsie et polyurie, se levant souvent la nuit pour uriner. Il suit un régime pendant 10 mois environ. Depuis, plusieurs analyses urinaires ont été négatives. A l'examen, légère hépatomégalie, dure, non douloureuse. Ethylisme important et avoué. Œdèmes des membres inférieurs. Cœur normal. TA = 17-10.

Examens biologiques :

— Réaction de Takata positive. Coeff. Maillard : 7,8. BW négatif.

— Glycémie : 2,90 gr. ‰, puis 1,64 gr. ‰ après régime. La glycosurie a disparu.

OBS. III. — M. Armand Bo., (9426, Pav. E. HEH).

Diabète avec antécédents héréditaires et HTA.

Cirrhose atrophique anascitique.

Ce malade de 46 ans, caviste de son métier, entre le 7 août 1953, dans le Service du Pr P. P.-Ravault, pour diabète, HTA et éthylisme, qu'il avoue à 1 litre $\frac{1}{2}$ /jour. Il a eu un grand-père diabétique.

Il y a 3 mois environ, perte de l'appétit, asthénie ; amaigrissement de 6 kg. en un mois. Palpitations à l'effort. Le sujet cesse alors son travail, et c'est à cette époque que l'on découvre une glycosurie qui se fixe aux alentours de 53 gr./1., après mise au régime de restriction glucidique.

A l'entrée, foie dur, mais non hypertrophié. Pas d'ascite, ni splénomégalie. Pas de signes neurologiques. Cœur normal TA = 18-9. FO normal, mais TACR = 65. Pas de signe du lacet.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique négative (Gros 2 ; Mac Lagan 2,8 ; Hanger 0). BW négatif. Taux de prothrombine : 84 %.
- Glycémies : 1,68 gr. ‰ ; 1,82 gr. ‰. La glycosurie 34,75 gr. ‰. Cholestérolémie : 2,40 gr. ‰.
- GR : 4.410.000. Taux Hb : 87 %. Valeur globulaire : 0,98. GB : 6.400. Polynucléaires : 55 % (neutro : 51 ; baso : 1 ; éosino : 3), mononucléaires : 45 % (lymphocytes : 36 ; monocytes : 9).

OBS. IV. — M. André Du., (1469/53 MG. HMID).

Diabète avec antécédents héréditaires et cataracte.

Cirrhose éthylique hypertrophique.

Névrose obsessionnelle.

Malade âgé de 50 ans, brigadier des Eaux et Forêts, hospitalisé pour traitement d'une sinusite chronique, qui entre dans le Service le 4 février 1953. Son grand-père maternel était diabétique ; et c'est au cours de son hospitalisation dans le Service d'O.R.L. que l'on découvre une glycosurie.

Si polyphagie et polyurie font défaut, le sujet signale que, depuis 5 ans, il présente des épisodes de polydipsie l'obligeant à se lever la nuit. Cette polydipsie n'est pas permanente. De plus, asthénie, sommeil agité, zoopsies, épistaxis fréquentes et pituites matinales.

Obésité (poids : 90 kg. ; taille : 1,76 m.). Foie dur, légèrement douloureux, débordant de trois travers de doigt. Ni splénomégalie, ni ascite. Cœur normal.

TA : 12,5-8. Baisse de l'acuité visuelle en rapport avec des opacités ponctiformes centrales et paracentrales des deux cristallins.

Examens biologiques :

— Sérologie hépatique négative. Taux de prothrombine normal. Urobilinurie.

— Glycémie : 1,81 gr. ‰. Glycosurie.

— GR : 4.550.000 ; GB : 12.200 ; polynucléaires : 36 %, (neutro : 36 ; baso : 0 ; éosino : 0) ; mononucléaires : 64 % (lymphocytes : 45 ; monocytes : 19).

La seule restriction hydrocarbonée à 150 gr./24 H. (2.500 cal.) fait disparaître la glycosurie. La glycémie est alors à 1,33 gr. ‰.

Nouveau séjour du 15 au 31 décembre 1953. — Cette fois le malade vient du Service de Neurologie, où il est en traitement pour névrose obsessionnelle. Accentuation de la polydipsie s'accompagnant maintenant de polyurie (5 mictions par nuit). Persistance des signes d'imprégnation éthylique auxquels s'ajoutent tremblements des extrémités et douleurs à la pression des masses musculaires.

Hépatomégalie dure et toujours isolée.

Examens biologiques :

— Sérologie hépatique positive (RCT, Gros, Mac Lagan). Taux de prothrombine normal. Urée sanguine : 0,45 gr. ‰. Coeff. Maillard : 13,6.

— Glycémie : 2,62 gr. ‰. Glycosurie : 3 gr. ‰ (6 gr./24 H).

Traité par insulinothérapie à partir du 25 décembre 1953, (20 U. Insuline ordinaire, puis 15 U. insuline-retard) et régime à 2.000 cal., la glycémie tombe à 1,60 puis 1,30 gr. ‰. La glycosurie disparaît. Il n'y a jamais eu d'acétonurie.

Obs. V. — M. René Co., (319/54. MG HMID).

Diabète gros avec hypertension artérielle.

Cirrhose éthylique hypertrophique au début.

Sujet de 43 ans, entrant à l'hôpital le 18 mars 1954 pour détermination de son aptitude à servir en AFN. A déjà été jugé inapte aux TOE, en raison de l'existence de séquelles de paludisme. Celles-ci sont représentées par des épisodes fébriles dont le déclenchement paraît être, en fait, l'abus fréquent des boissons alcoolisées (vins et spiritueux). Sujet pléthorique de 80 kg. (taille 1,68 m.), d'une excessive nervosité objectivée par un tremblement fin des extrémités.

A l'examen, hépatomégalie dure, de trois travers de doigt au-dessous du rebord costal. Ni splénomégalie, ni ascite. Cœur normal, mais TA: 21-13. FO normal, mais TACR = 75. Découverte d'une glycosurie.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique négative, de même que les sérologies palustre et spécifique. Taux de prothrombine normal. Urée sanguine : 0,40 gr. ‰. Urobilinurie. Baisse de l'élimination urinaire de l'urée (10 gr. ‰ ; 12,50 gr./24 H.), et des chlorures (5,40 gr. ‰ ; 6,75 gr./24 H.).
- Albuminurie : 0,20 gr. ‰. Glycosurie importante : 72 gr. ‰, soit 90 gr./24 H. Glycémie : 2,91 gr. ‰. Cholestérol sanguin : 1,80 gr. ‰. Lipidémie à jeun : 10,75 gr. ‰. L'épreuve des urines fractionnées montre la permanence de la glycosurie. Par contre l'albuminurie est intermittente.
- GR : 5.150.000. Taux Hb : 90 %. Valeur globulaire : 0,89. GB : 12.800. Polynucléaires 71 % (neutro : 68 ; baso : 0 ; éosine : 3), mononucléaires 29 % (lymphocytes : 25 ; monocytes : 4).

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Le fragment de foie examiné montre une stéatose importante intéressant 70 % environ des cellules hépatiques, sans disposition systématisée ; les espaces portés sont légèrement augmentés de volume, et on voit de fines expansions collagènes intertrabéculaires. Il s'agit d'une stéatose avec cirrhose au début ». (Dr Bénazet).

Le 24 mars 1954, le sujet est mis au traitement insulinaire à raison de 15 U. insuline ordinaire, 2 fois par jour. La glycémie tombe à 1,62 gr. ‰, puis 1,33 gr. ‰. La glycosurie baisse à 49,60 gr./24 H., puis 10,25 gr./24 H. L'épreuve des urines fractionnées ne révèle une glycosurie qu'à 11 heures (8,40 gr. ‰). A partir du 9 avril 1954, le sujet reçoit une injection de 25 U. insuline-retard.

OBS. VI. — M. Louis Ca., (629/55, MG HMID).

Diabète glycosurique avec obésité et HTA.

Cirrhose hypertrophique au début.

Sujet de 52 ans, gendarme, entre dans le Service le 23 mai 1955. Pas d'antécédents notables. Depuis 9 ans, douleurs sous-costales droites, sourdes, permanentes, sans horaire ni périodicité. Céphalées nocturnes. Ethylisme. Obésité (91 kg. ; 1,74 m.).

A l'examen, hépatomégalie dure, douloureuse. Infiltration parotidienne. Ni splénomégalie, ni ascite. Douleurs à la pression des masses musculaires. Tremblements. Cœur légèrement étalé. TA : 19-12. Artérioles terminales sinueuses, en vrille au FO. TACR = 30.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique négative (RCT ; Gros 2,3 ; Mac Lagan 14). Taux de prothrombine : 75 % (diminué de 25 %). Urée sanguine : 0,46 gr. ‰. Coeff. Maillard : 11. Baisse de l'élimination de l'urée (12 gr. ‰ ; 14,40 gr./24 H.) et des chlorures (9,70 gr. ‰ ; 11,64 gr./24 H.)
- Pas de glycosurie, mais protéinurie (0,65 gr. ‰ ; 0,78 gr./24 H.). Glycémie : 1,47 gr. ‰. Cholestérol : 2,30 gr. ‰. Lipides : 6,50 gr. ‰. Hyperglycémie provoquée : 1,07 ; 2,18 ; 1,78 ; 1,46.
- GR : 4.820.000. Taux Hb : 90 %. Valeur globulaire : 0,91. GB : 7.000. Polynucléaires : 44 % (neutro : 43 ; baso : 0 ; éosino : 1). Mononucléaires : 56 % (lymphocytes : 46 ; monocytes : 10).

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Stéatose à 30 % environ ; les espaces portes sont légère-

ment augmentés de volume et fibreux avec quelques fines expansions collagènes intertrabéculaires. Stéatose avec légère sclérose ». (Dr Bénazet).

Mise au régime de restriction hydrocarbonée et suppression de tout alcool. Amélioration.

OBS. VII. — M. Pierre Ga., (572/55, MG HMID).

Diabète aglycosurique.

Cirrhose hypertrophique avec splénomégalie.

Amibiase ancienne. Anémie.

C'est un malade de 58 ans, hospitalisé de nombreuses fois dans le Service de Médecine Générale de l'Hôpital Desgenettes. Il y revient le 6 janvier 1955 pour diabète, amibiase et fatigue générale.

Aucune affection, aucun signe pathologique ne sont à retenir avant 1944. A cette époque, il est arrêté et emprisonné pour faits de résistance. Apparition alors d'un syndrome digestif fait de troubles du transit, de diarrhée, de flatulence et de coliques, et qui, à deux reprises (1948-1954) se révèle d'étiologie amibienne.

En 1951 est découvert un diabète léger avec épreuves d'hyperglycémie provoquée très anormales. L'état général est déficient avec asthénie, anémie, syndrome douloureux évoquant une polynévrite. L'épatomégalie va en augmentant de volume (non signalée en 1951, elle est trouvée assez importante en 1954). Une lacune crânienne est découverte, qui est vraisemblablement d'origine traumatique. On note une hypertrophie parotidienne.

Depuis 1951 et malgré les traitements prescrits, (émétine, strychnine, vitamines B1 et B12), l'état général du malade n'a subi aucune amélioration. L'éthylisme est certain (1 l./jour).

A l'entrée, le malade se plaint d'asthénie, de douleurs épigastriques, de crampes et de myalgies des membres inférieurs. S'il y a de l'anorexie, l'embonpoint est néanmoins conservé. On note de fréquents troubles du transit intestinal. L'aspect du malade n'est guère évocateur à part une pâleur et un léger subictère des conjonctives. La langue est normale, non décapillée ; la denture est inexistante. L'hépatomégalie est considérable (un travers de main au-dessous des fausses côtes), ferme, lisse, non douloureuse. Petite hypertrophie splénique et syndrome sensitivo-moteur périphérique. Devant ce tableau, on évoque une anémie de type Biermerien.

Examens biologiques :

- GR : 3.900.000. Taux Hb : 85 %. Valeur globulaire : 1,08.
GB : 4.400. Polynucléaires : 49 % (neutro : 46 ; baso 0 ; éosino : 3), mononucléaires : 51 % (lymphocytes : 41 ; monocytes : 10). Le sujet avait déjà été traité par la vitamine B12.
- Sérologie hépatique négative. Taux de prothrombine normal. Protéines totales : 84 gr. ‰. Albumines : 54 gr. ‰. Globulines : 30 gr. ‰. S/G = 1,8. Urobilinurie. Coeff. Maillard : 16,8. Urée sanguine : 0,35 gr. ‰. Baisse de l'élimination de l'urée (7 gr. ‰ ; 10,50 gr./24 H.) et des chlorures (5,80 gr. ‰ ; 8,90 gr./24 H.).
- Pas de glycosurie. Glycémie : 1,41 gr. ‰. Hyperglycémie provoquée : 1,21 ; 2,43 ; 1,28 ; 1,16, avec glycosurie à 4 gr. ‰ à l'acmé. Cholestérolémie : 2,10 gr. ‰.

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Stéatose à 25 % environ, périlobulaire ; sclérose insulaire, avec par places des travées collagènes peu épaisses tendant à réunir deux espaces portes voisins ; surcharge en hémossidérine à disposition périlobulaire, d'intensité modérée, localisée aux cellules hépatiques et aux cellules de Kupffer, mais en quantité extrêmement minime dans la sclérose ». (Dr Bénazet).

OBS. VIII. — M. Ferdinand Mo., (8574, Pav. E., HEH).

Diabète avec antécédents héréditaires et HTA.

Cirrhose atrophique avec ascite et splénomégalie.

Malade de 46 ans, entrant le 28 juin 1952 dans le Service du Pr P. P.-Ravault, pour un syndrome de Banti possible. L'interrogatoire révèle un éthyisme certain à 1 litre $\frac{1}{2}$ par jour et des antécédents diabétiques maternels.

Depuis un an, troubles digestifs avec pituites matinales et sommeil agité. Il y a 2 mois environ, augmentation progressive du volume de l'abdomen avec apparition d'œdèmes des membres inférieurs. Subictère des conjonctives. Ni épistaxis, ni hémorragies digestives.

A l'examen, ascite avec petite circulation collatérale ; foie

non perçu mais splénomégalie importante. Tremblements fins des extrémités sans autres signes neurologiques. Signe du lacet positif et TA : 17-9. Cœur normal. Devant les antécédents éthyliques certains, on considère la splénomégalie comme secondaire à l'évolution d'une cirrhose. La glycosurie est découverte à l'examen systématique des urines.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (Gros 1 ; Mac Lagan 11 (négatif), Hanger + + +. Protéines sanguines: 68 gr. ‰ Albumines : 26,25 gr. ‰. Globulines : 41,75 gr. ‰. S/G = 0,62. Urée sanguine : 0,20 gr. ‰.
- Glycémie : 3,25 gr. ‰. Glycosurie : 24,7 gr. ‰ soit 39,5 gr./24 H.
- GR : 3.060.000. Taux Hb : 68 %. Valeur globulaire : 1,1. GB : 1.700. Polynucléaires : 67 % (neutro : 62 ; baso : 2 ; éosino : 3), mononucléaires : 33 % (lymphocytes : 31 ; monocytes : 2).

Le 14 août 1952, le malade va bien. Son ascite a disparu. Le diabète, traité par 30 U. insuline-protamine-zinc, est encore mal équilibré (glycémie : 2,02 gr. ‰ ; Glycosurie : 36 gr. ‰, soit 93 gr./24 H.).

OBS. IX. — M. Charles Ch., (1045/53. MG HMID).

Diabète, Cataracte.

Cirrhose éthylique hypertrophique.

C'est un sujet de 50 ans, obèse de 140 kg. qui entre dans le Service le 18 avril 1953. Il présente une ostéoarthrite subaiguë de l'articulation tibiotarsienne droite qui rétrocede par le repos et la streptomycine. C'est un gros mangeur, un fort buveur qui ne cache pas son habitude de se livrer à de fréquentes et abondantes libations.

A l'examen, hépatomégalie dont la consistance ne peut être appréciée en raison de l'importance considérable du panicle adipeux. Pas de splénomégalie, ni d'ascite. Pas d'HTA. FO normal et TACR = 30. A droite, cataracte corticale.

C'est l'examen systématique des urines qui montre l'existence d'une glycosurie.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (Gros, 1,3 ; Mac Lagan 15 (négatif) ; Hanger + + +). Taux de prothrombine : 75 %, (diminué de 25 %). Urée sanguine : 0,30 gr. ‰. Urobilinurie. Coeff. Maillard : 11,5. Baisse de l'élimination des chlorures (1,80 gr. ‰ ; 3,96 gr./24 H.)
- Glycosurie : 8,75 gr. ‰, soit 19,25 gr./24 H. Glycémie : 2,43 gr. ‰. Lipides : 4 gr. ‰. Cholestérol sanguin : 1,30 gr. ‰.
- GR : 3.730.000. Taux Hb : 80 %. Valeur globulaire : 1,09. GB : 5.400. Polynucléaires : 64 % (neutro : 61 ; baso : 0 ; éosino : 3), mononucléaires : 36 % (lymphocytes : 27 ; monocytes : 9).

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Le fragment examiné est occupé dans sa presque totalité par une bande de tissu scléreux, assez riche en fibroblastes, mais sans infiltrat inflammatoire histiolymphocytaire important et contenant d'assez nombreux canalicules biliaires. Autour de cette plage scléreuse sont encore reconnaissables quelques îlots de parenchyme hépatique, dont 25 % environ des cellules sont stéatosées. En outre les cellules hépatiques présentent une irrégularité de taille, leurs contours sont souvent peu nets, le protoplasme est tantôt clair, grossièrement granuleux, tantôt homogène éosinophile, en voie de dégénérescence. Pas de pigment ferrique constaté. En résumé, cirrhose dense, ancienne, avec lésions parenchymateuses importantes ». (Dr Bénazet).

Le sujet est mis au régime de restriction hydrocarbonée (150 gr./24 H., soit 2.500 cal.) avec suppression de tout alcool.

Nouveau séjour au mois de septembre 1953. Le sujet a bien suivi son régime.

Examens biologiques :

- Sérologies spécifique et palustre (Henry et Le Bourdelles) négatives. Sérologie hépatique : RCT 1 (négatif) ; Gros 1,60 (positif) et Mac Lagan 7 (négatif). Taux de prothrombine : 100 %. Protides totaux : 64 gr. ‰. Urée sanguine : 0,40 gr. ‰. Urobilinurie. Coeff. Maillard : 10,4. Bonne élimination des chlorures (10,60 gr. ‰, soit 15,90 gr./24 H.).

— Absence de glucose, acétone et albumine dans les urines fractionnées. Hyperglycémie provoquée : 0,94 ; 2,38 ; 1,09 ; 0,94, sans glycosurie. Cholestérolémie : 1,70 gr. ‰.

Le sujet continue son régime de restriction glucidique et d'abstention des boissons alcoolisées. Il est régulièrement suivi tous les ans. En février 1954, glycémie à 1,24 gr. ‰. En février 1955, glycémie à 1,63 gr. ‰.

OBS. X. — M. Paul Es., (240/53. MG HMID).

Diabète aglycosurique avec obésité et HTA.

Cirrhose hypertrophie avec ascite et splénomégalie.

Sujet de 46 ans, militaire de carrière, entre dans le Service le 24 février 1953 pour lombalgie. Celle-ci est provoquée par une discarthrose de L5-S1. Ethylisme important et avoué. Obésité (90 kg. ; 1,70 m., insomnie, crampes dans les membres inférieurs, léger œdème malléolaire. Foie dur, indolore, débordant de 3 travers de doigt au-dessous du rebord costal. Splénomégalie. Légère ascite sans circulation collatérale. Subiclére conjonctival. Tremblements des extrémités et abolition des deux réflexes achilléens. Cœur normal. TA : 17-9.

Examens biologiques :

— Bonne élimination de l'urée (25 gr. ‰ ; 18,75 gr./24 H.) et des chlorures (16,30 gr. ‰ ; 12,22 gr./24 H.) Urée sanguine : 0,43 gr. ‰. Traces d'albumine dans les urines.

— Pas de glycosurie. Glycémie : 1,47 gr. ‰.

Le sujet, indocile, quitte le Service avant l'investigation complète.

OBS. XI. — M. Victor Vo., (93/53 MG HMID).

Diabète.

Tuberculose pulmonaire.

Cirrhose éthylique hypertrophique avec ascite.

Défaillance cardiaque et néphrite aiguë.

Il s'agit d'un ancien militaire, pensionné pour tuberculose pulmonaire des deux sommets, qui entre dans le Service le 20 janvier 1953. Dans ses antécédents, notion d'un paludisme

contracté en 1916, et de nombreuses hémoptysies, la dernière datant de 8 jours. Le sujet est admis dans le Service de Médecine Générale, parce qu'il présente une défaillance cardiaque.

Tachycardie à 110, nombreuses extrasystoles. TA : 9,5-5,5. Hépatomégalie dure de trois travers de doigt au dessous du rebord costal ; pas de splénomégalie, mais ascite de moyen volume sans circulation collatérale. Eruption purpurique au niveau des mains et des pieds. Ethylisme important reconnu.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (Hanger ++ ; Gros 1,3 ; Mac Lagan 6 (négatif). Protéines totales : 67 gr. ‰. Albumines : 42 gr. ‰. Globulines : 25 gr. ‰. S/G = 1,6. Taux de prothrombine : 40 % (diminué de 60 %). TS : 6 min. ; TC : 9,30 min. Urobilinurie.
- Glycémie : 2,52 gr. ‰. Cholestérolémie : 1,40 gr. ‰. Lipides sanguins : 6,70 gr. ‰. Pas de glycosurie, mais signes de néphrite aiguë : urée sanguine : 1,40 gr. ‰ ; diurèse 950 cc. ; chlorures urinaires : 1 gr. ‰ (0,95 gr./24 H.) ; sédiment montrant de nombreuses hématies et des cylindres granuleux. Le 24 janvier 1953, glycémie : 2,27 gr. ‰ ; RA : 54 vol. %.
- GR : 3.250.000. Plaquettes : 150.000.
GB : 19.000 Polynucléaires : 82 % (neutro : 79 ; baso : 0 ; éosino : 3), mononucléaires : 18 % (lymphocytes : 15 ; monocytes : 3).

Le 26 janvier 1953, l'urée tombe à 0,90 gr. ‰. La glycémie est de 1,94 gr. ‰, sans glycosurie. Le 29 janvier, l'urée est à 0,80 gr. ‰ ; glycémie : 2,06 ‰. Le 2 février, RCT négatif ; Mac Lagan 3 (négatif) ; Gros 1 (positif) ; urée sanguine : 0,65 gr. ‰. Le sujet meurt de défaillance cardiaque.

Examen histologique : (vérification).

Foie : « Dans la région sous-capsulaire, il ne persiste pratiquement plus de parenchyme ; on ne voit que quelques cellules hépatiques isolées dans une épaisse gangue fibreuse infiltrée par places de lymphocytes. Plus profondément on trouve des lésions typiques de sclérose annulaire, dense, épaisse, infiltrée par endroits de lymphocytes. Dans la fibrose, se voient de nombreux canalicules biliaires. Les nodules parenchymateux montrent une stase importante avec dilatation

des capillaires. Il y a très peu de stéatose, pas d'hyperplasie kupfférienne. Cirrhose annulaire d'étiologie éthylique possible, mais non certaine ».

Rein : « Quelques glomérules sont sclérosées, mais la plupart montrent peu de lésions. Les tubes, par contre, sont dilatés, à lumière volumineuse ; leurs cellules ont subi une dédifférenciation ; elles sont petites, aplaties ; mais ce qui paraît dominer, c'est la sclérose interstitielle aussi bien au niveau de la corticale que de la médullaire. Les parois artérielles sont épaissies, fibreuses et montrent des lésions d'endartérite ». (D^r Bénazet).

Obs. XII. — M. Gabriel Ch..., (577/51 MG HMID).

Cirrhose, Ethylisme, paludisme, amibiase.

Myocardie.

Diabète aglycosurique.

Sujet entrant dans le Service le 24 octobre 1950, pour une diarrhée (10 selles par jour) durant depuis une quinzaine de jours. Agé de 40 ans, il a séjourné 2 ans 1/2 au Soudan et 2 ans au Maroc. Malgré une chimioprophylaxie (quinine) régulière, il aurait présenté au cours de son séjour au Soudan quelques accès fébriles dont l'étiologie n'a pu être établie. Il n'a jamais été atteint d'amibiase confirmée. Ethylisme important et avoué.

A l'entrée, la diarrhée glaireuse et non sanglante relatée par le sujet n'existe plus. Mais il se présente comme un malade très dyspnéique chez lequel l'examen révèle un bruit de galop très net, une TA : 9-5,5, un œdème malléolaire important, une hépatomégalie dure, peu douloureuse, débordant le rebord costal d'un travers le main, le lobe gauche atteignant la loge splénique, des douleurs à la pression des masses musculaires.

Un mois plus tard, sous l'influence d'un traitement (digitaline + vitamine B1), le pouls est à 106 et la TA : 10,5-7,5. On constate alors une légère splénomégalie. Le foie a régressé de volume ; son aire de malité est de 16 cm.² sur la ligne mamelonnaire, et il déborde de 3 travers de doigt.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique : Mac Lagan 44 (positif) ; Hanger + + + ; Gros 2 (douteux). Sérologie spécifique négative. Sérologie palustre positive (Le Bourdelles 5 (négatif) ; Henry 34 (positif) ; thymol 27 (douteux) ; Hanger + + ; hémozoïne +). Protéines totales : 83,50 gr. ‰. Forte urobilinurie. Coeff. Maillard, 7,8. Urée sanguine : 0,25 gr. ‰.
- Pas de glycosurie, jamais d'acétonurie. Hyperglycémie provoquée : 1,50 ; 1,70 ; 2,21 ; 1,72, avec traces de sucre dans les urines à l'acmé. Cholestérolémie : 1,50 gr. ‰.
- GR : 3.700.000. Valeur globulaire : 1,28.
GB : 10.400. Polynucléaires : 71 % (neutro 68 ; baso : 1 ; éosino : 2) ; mononucléaires : 29 % (lymphocytes : 21 ; monocytes : 9).
- L'examen coprologique décele la présence de kystes d'amibes dysentériques et du côlon, et quelques amibes de type minuta.

Au terme de cet examen, on trouve :

1° des signes d'insuffisance cardiaque : galop, gros foie, œdèmes, pincement de la tension différentielle, importante dilatation du cœur droit à la radioscopie. Tous ces symptômes ont régressé totalement en 50 jours.

2° un gros foie d'étiologie complexe : apport éthylique massif, insuffisance cardiaque, paludisme.

3° troubles du métabolisme hydrocarboné pouvant faire admettre la possibilité d'une cirrhose bronzée. L'examen dermatologique montre des cicatrices pigmentées de lésions de pyodermite ulcéreuse, assez banales aux colonies, sans que, de l'avis du spécialiste, on puisse tirer des conclusions particulières de la pigmentation très marquée. Le FO est normal, sauf de discrètes lésions de chorioretinite ancienne à la périphérie et sans caractère particulier.

4° une amibiase intestinale confirmée.

Lorsque le sujet sort le 7 janvier 1951, sa glycémie est à 0,98 gr. ‰.

Nouveau séjour au mois de mai 1951. Les œdèmes ont alors réapparu, avec la dyspnée interdisant le moindre effort. Anorexie importante. Hépatomégalie de 3 travers de doigt, splé-

nomégalie légère, escite, œdèmes des membres inférieurs remontant jusqu'à la racine des cuisses, et gardant le godet. Bruits cardiaques assourdis et irréguliers, TA : 10-8, pleurésie cardiaque droite, ronchus et râles sous-crépitaants à gauche.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (Hanger ++ ; Gros 1,5 (positif) ; Mac Lagan 4 (négatif). Protéines totales : 85,20 gr. ‰. Albumines : 49,80 gr. ‰. Globulines : 35,40 gr. ‰. S/G = 1,4. Urobilinurie importante. Coeff. Maillard 10,1. Taux de prothrombine : 75 % (diminué de 25 %). Baisse de l'élimination de l'urée (4 gr. ‰ ; 5 gr/24 H.) et des chlorures (4,50 gr. ‰ ; 5,60 gr/24 H.).
- Pas de glycosurie, jamais d'acétonurie. Glycémie : 1,23 gr. ‰. Cholestérolémie : 0,90 gr. ‰. Lipidémie : 5,50 gr. ‰.

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Les fragments envoyés présentent des lésions de cirrhose ; sclérose très importante, inflammatoire, évolutive avec néo-canalicules et stéatose réduite. Pronostic réservé ». (Dr Plauchu).

Un nouveau traitement digitalique fait disparaître les œdèmes et diminuer le volume hépatique. Les signes pulmonaires s'estompent. Le cœur devient régulier. TA : 8, 5-6. Lorsque le sujet sort, le 15 août 1951, la sérologie hépatique est entièrement négative (Mac Lagan 11 ; Hanger 0 ; Gros 2,1).

OBS XIII. — M. Louis Od... (108/55. MG HMID).

Cirrhose atrophique avec ascite et splénomégalie.

Diabète maigre.

Sujet de 49 ans entrant dans le Service le 27 janvier 1955, pour atteinte de l'état général avec énorme splénomégalie. Séjour de 4 ans au Maroc, pendant lequel il a présenté des épisodes dysentériques. Chimio prophylaxie antipalustre bien conduite, mais pendant les deux ans suivant son retour, le malade se plaint d'accès fébriles. Depuis août 1954, asthénie, céphalées, vertiges, amaigrissement de 5 kg. Polydipsie

obligeant à se lever la nuit. Découverte d'une splénomégalie et d'un subictère entraînant l'hospitalisation. Ethylisme ancien (depuis 10 ans) et important (1 litre de vin, 2 à 3 apéritifs).

A l'examen, petit foie dur, légèrement douloureux. Splénomégalie importante, ferme, douloureuse, débordant de 3 travers de doigt. Pas d'adénopathies appréciables. Douleurs à la pression des masses musculaires. Crampes fréquentes. Maladie de Dupuytren. Cœur normal. TA: 15-8. FO normal, TACR = 25.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (RCT ; Gros 1,1 ; Mac Lagan 80), sérologie palustre négative. Protéines totales : 73 gr. ‰. Taux de prothrombine : 35 % (diminué de 65 %) et restant toujours au-dessous de 50 % malgré l'administration de vitamine K. Urobilinurie. Coeff. Maillard 16,4. Baisse de l'élimination des chlorures (4,20 gr. ‰ ; 6,30 gr./24 H.)
- Glycosurie : 25,9 gr. ‰, soit 28,4 gr./24 H. Pas d'acétonurie. Glycémie : 2,29 gr. ‰. Hyperglycémie provoquée : 2,10 ; 3,57 ; 3,69 ; 3,10, avec glycosurie sans acétonurie. Pas d'albuminurie. Cholestérolémie : 1,50 gr. ‰.
- GR : 4.250.000. Taux Hb : 91 %. Valeur globulaire : 1,07 ; GB : 4.400. Polynucléaires : 64 % (neutro : 58 ; baso : 0 ; éosino : 6), mononucléaires : 36 % (lymphocytes : 26 ; monocytes : 10). L'ictère hémolytique est éliminé par l'érythrocytométrie, la mesure de la résistance globulaire, la recherche du taux des réticulocytes et des anomalies radiologiques du crâne.

Transit gastroduodénal et examen des selles négatifs.

Pas de lésions pancréatiques radiologiquement visibles.

Examen histologique : (ponction-biopsie-hépatique).

« Le fragment examiné ne montre que quelques cellules éparses dans un bloc fibreux dense, assez riche en fibroblastes et présentant quelques canalicules biliaires. Il est peu probable qu'il s'agisse d'un fragment de capsule épaissie, mais plutôt d'une cirrhose ne laissant persister que très peu de parenchyme ». (D^r Bénazet).

La sérologie hépatique demeure constamment positive. Le taux de prothrombine est toujours inférieur à 50 %. Le cholestérol sanguin baisse à 1,30 gr. ‰. La glycémie oscille entre 2,10 et 2,95 gr. ‰. La glycosurie est permanente,

variant de 28,40 gr./24 H. à 71,76 gr./24 H. Après mise au traitement à l'insuline (20 U. Insuline ordinaire puis 40 U.), la glycémie est aux environs de 2,70 gr. ‰ et la glycosurie se stabilise à 25 gr./24 H. Le sujet sort le 8 avril 1955.

Nouveau séjour à la fin du mois d'avril 1955. L'état général est assez bon à l'entrée. Le foie est perçu, dur et douloureux. La rate déborde de 3 travers de doigt, molle, indolore. Les réflexes ostéotendineux sont faibles.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (RCT ; Gros 1 ; Mac Lagan 95). Protéines totales : 80 gr. ‰. Albumines : 34 gr. ‰. Globulines : 36 gr. ‰. Taux de prothrombine : 15 % (diminué de 85 %). Urée sanguine : 0,46 gr. ‰. Urobilinurie. Coeff. Maillard 15,5.
- Glycémie : 2,04 gr. ‰. Glycosurie : 10,80 gr./24 H. Pas d'albuminurie ni d'acétonurie. Cholestérolémie : 1,10 gr. ‰.
- GR : 3.750.000. Taux Hb : 80 %. Valeur globulaire : 1,06. GB : 2.800. Polynucléaires : 60 ‰ (neutro : 56 ; baso : 0 ; éosino : 4), mononucléaires : 40 % (lymphocytes 29 ; monocytes : 11).

Au début de juin, la glycosurie disparaît et la glycémie se stabilise à 1,63 gr. ‰, après mise à 50 U. Insuline ordinaire. A ce moment le sujet se plaint de ballonnements et on découvre l'existence d'une ascite. Le taux de prothrombine est à 35 % (diminué de 65 %), l'urobilinurie est importante avec présence de sels biliaires dans les urines. Protéines totales : 76 gr. ‰. Albumines : 36 gr. ‰. Globulines : 40 gr. ‰. S/G = 0,90. Cholestérolémie : 1,50 gr. ‰.

Le sujet part 2 mois en convalescence.

Nouveau séjour à la fin du mois d'août 1955. Le sujet a suivi son régime hypercarné et son traitement à 50 U. Insuline ordinaire. Retour de l'appétit et des forces. L'insuline a été baissée à 40, puis à 35 U. à la suite de malaises hypoglycémiques. On note une reprise de poids de 3 kg. La vue s'améliore, la digestion est bonne. Une coupure banale entraîne une importante hémorragie.

A l'examen, peu de changement. L'ascite a disparu.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive. Protéines totales, 68 gr. ‰. Albumines : 36 gr. ‰. Globulines : 32 gr. ‰. Taux

de prothrombine : 45 % (diminué de 55 %). Electrophorèse sur papier des protéines sériques : A : 44, 32 % ; globulines α_1 : 1,23 ; α_2 : 3 ; β : 6,6 ; γ : 44,85. Urée sanguine : 0,40 gr. ‰. Urobilinurie.

- Glycémie : 1,67 gr. ‰. Cholestérolémie : 1,90 gr. ‰.
- GR : 3.500.000. Taux Hb : 85 %. Valeur globulaire : 1,90 ; GB : 4.200. Polynucléaires : 52 % (neutro : 44 ; baso : 0 ; éosino : 8), mononucléaires : 48 % (lymphocytes : 31 ; monocytes : 17).

Obs. XIV. — Mme Marie Gr..., (106/55. MG HMID).

Cirrhose hypertrophique avec ascite.

Diabète. HTA.

Malade de 59 ans entrant à l'hôpital le 16 novembre 1954, pour cirrhose éthylique. Veuve sans enfant, elle n'a pas d'antécédents notables. Depuis un an environ, douleurs abdominales localisées à droite. Elle interrompt son travail, il y a un mois, et consulte un médecin qui porte le diagnostic de cirrhose éthylique. Depuis huit jours, apparition d'une toux sèche, douloureuse, fréquente. Augmentation du volume de l'abdomen. Sommeil agité, zoopsies, crampes musculaires.

A l'examen, état général médiocre. Ascite avec circulation collatérale. Hépatomégalie dure, légèrement douloureuse, débordant les fausses côtes d'un travers de main. Pas de splénomégalie. Douleurs à la pression des masses musculaires, tremblements des extrémités. Réflexes rotuliens obtenus, achilléens diminués. Cœur normal. Pouls : 100. TA : 15-10. L'examen ophtalmologique montre la conservation des réflexes et l'existence d'une névrite optique rétrobulbaire avec vision centrale abolie pour le vert et le bleu, et perturbation du sens des couleurs.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive à plusieurs examens (RTC, Gros 1,6 ; Mac Lagan 51). Protéines totales : 70 gr. ‰. Albumines : 39 gr. ‰. Globulines : 31 gr. ‰. S/G = 1,26. Taux de prothrombine : 45 % (diminue de 55 %). Urobilinurie. Coeff. Maillard 12. Sérologie spécifique négative.
- Glycémie : 0,80 gr. ‰. Pas de glycosurie. Cholestérolémie : 1,40 gr. ‰. Lipidémie : 4,50 gr. ‰.

- GR : 3.450.000. Taux Hb : 70 %. Valeur globulaire : 1,03. GB : 5.600. Polynucléaires : 74 % (neutro : 74 ; baso : 0 ; éosino : 0), mononucléaires : 26 % (lymphocytes 18 ; monocytes : 8).

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Le fragment examiné montre des lésions parenchymateuses consistant surtout en stéatose (40 % environ des cellules), anisocytose avec anisocaryose, et des lésions mésenchymateuses : sclérose dense insulaire, intertrabéculaire et péri-cellulaire. Aspect de cirrhose éthylique ». (Dr Bénazet).

La malade est mise au régime déchloruré et hyperprotidique et traitée par extraits hépatiques, polyvitaminothérapie, strychnine, plasma et protecteurs hépatiques.

Le 30 novembre 1954, l'amélioration subjective eset notable. Appétit et sommeil reviennent. L'ascite est difficile à retrouver, mais l'hépatomégalie persiste, dure, légèrement douloureuse. Pas de splénomégalie. Pas de varices œsophagiennes, à la radiographie. Deux jours plus tard, découverte d'une albuminurie à 0,10 gr. ‰, soit 0,17 gr./24 H., qui se révèle isolée.

Le 15 décembre, apparition d'une glycosurie à 3,40 gr. ‰, soit 6,80 gr./24 H. Le dosage du glucose sanguin montre une glycémie à 1,55 gr. ‰. Hyperglycémie provoquée : 1,41 ; 3,42 ; 3,57 ; 2,05, avec glycosurie sans acétonurie. Le 17 décembre 1954, la névrite rétrobulbaire a rétrocedé. La malade part se reposer trois semaines à la campagne.

Nouveau séjour à partir du 10 janvier 1955. La malade a suivi correctement son régime. A l'examen, abdomen étalé, météorisme préombilical et matité mobile des flancs. Foie dur, lisse, légèrement douloureux, débordant de 3 travers de doigt. Pas de splénomégalie. Œdèmes malléolaires. Abolition des réflexes achilléens. TA : 11,5-6,5. FO normal, TACR = 25.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique toujours positive. Protéines totales : 79 gr. ‰. Urée sanguine : 0,20 ‰. Mauvaise élimination de l'urée (3 gr. ‰ ; 3,30 gr./24 H.) et des chlorures (2,10 gr. ‰ ; 2,31 gr. 24 H.).
- Pas de glycosurie. Hyperglycémie provoquée : 1,36 ; 2,26 ; 2,50 ; 2,39 sans glycosurie.

Le 27 janvier, la glycosurie est de 4,54 gr. ‰, soit 7,90 gr./24 H. Le 31 janvier, une nouvelle hyperglycémie provoquée donne les chiffres suivants : 1,78 ; 4,83 ; 4,11 ; 3,67, avec glycosurie pour les glycémies supérieures à 1,78. Le 5 février, on entreprend un traitement insulinaire avec régime libre (15 U. Insuline ordinaire, 2 fois par jour). Le 10 février 1955, glycémie : 1,20 gr. ‰. Le 24 février, glycémie : 1,47 gr. ‰.

Nouveau séjour au mois d'avril 1955. A l'entrée, poids : 65,600 kg (taille : 1,65 m.). Gros foie, dur, indolore, débordant de 3 travers de doigt. Pas de splénomégalie, ni d'ascite. Léger œdème des membres inférieurs. Taches purpuriques thoraciques. Signe du lacet très positif. TA : 17-9. FO : signe du croisement très net. TACR = 70.

Examens biologiques :

— Sérologie hépatique positive (RCT ; Gros 1,7 ; Mac Lagan 45). Protéines totales : 87 gr. ‰. Taux de prothrombine : 40 % (diminué de 60 %). Fibrinémie : 3,10 ‰. Urée sanguine : 0,20 gr. ‰. Baisse de l'élimination de l'urée (3 gr. ‰ ; 4,80 gr./24 H.) et des chlorures (2,70 gr. ‰ ; 4,30 gr./24 H.).

— Ni albuminurie, ni glycosurie. Glycémie : 1,42 gr. ‰. Cholestérolémie, 1,50 gr. ‰.

— GR : 4.420.000. Taux Hb : 80 %. Valeur globulaire : 0,90. GB : 4.000. Polynucléaires : 64 % (neutro : 57 ; baso : 0 ; éosino : 7), mononucléaires : 36 % (lymphocytes : 25 ; monocytes : 11).

La malade est mise au régime hyperprotidique, polyvitaminothérapie et opothérapie hépatique, 20 U. d'insuline-retard. Amélioration des signes vasculaires, disparition du purpura thoracique. La glycémie est régulièrement suivie : 1,45 gr. ‰ en mai, 1,57 gr. ‰ en juin.

Nouveau séjour du 4 au 10 juillet 1955. — La malade se plaint d'œdèmes importants des membres inférieurs, de crampes dans les mollets et de sensation de dérochement des jambes. Ecchymoses au moindre choc et aux lieux d'injection. Insomnie. Baisse de l'acuité visuelle.

A l'examen, hépatomégalie dure et douloureuse, débordant de 4 travers de doigts. Pas de splénomégalie, ni d'ascite, mais petite circulation veineuse collatérale. Tremblements, réflexes rotuliens vifs, abolition des achilléens. TA : 15,5-10. Signe du lacet positif. Le FO montre l'aspect inchangé d'une rétinopathie hypertensive au stade I.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique positive (RCT; Gros 1,4; Mac Lagan 68), sérologie spécifique négative. Protéines totales : 81 gr. ‰. Albumines : 46 gr. p. mille. Globulines : 35 gr. ‰. S/G = 1,3. Fibrine : 3,40 gr. ‰. Electrophorèse sur papier des protéines sériques (81 gr. ‰): A : 47,74 % ; globuline α_1 : 2,27 ; α_2 : 5,04 ; β : 8,9 ; γ : 36,05. Taux de prothrombine : 65 % (diminué de 35 %). Urée sanguine : 0,35 gr. ‰. Baisse de l'élimination urinaire de l'urée (6 gr. ‰; 7,50 gr./24 H.) et des chlorures (4,10 gr. ‰ ; 5,10 gr./24 H.).
- Ni albuminurie, ni glycosurie ; glycémie : 1,47 gr. ‰ ; Cholestérolémie : 1,70 gr. ‰.
- GR : 4.180.000. Taux Hb : 85 %. Valeur globulaire : 1,04. GB : 5.400. Polynucléaires : 49 % (neutro : 45 ; baso : 0 ; éosino : 4), mononucléaires : 51 % (lymphocytes : 32 ; monocytes : 19). Plaquettes : 126.000.

La malade est toujours à 20 U. d'insuline-retard par jour.

Nouveau séjour au mois d'août 1955. — La malade revient dans le Service le 8 août 1955. Elle a suivi régulièrement son régime et son traitement de 20 U. insuline-retard par jour. Elle se plaint d'œdèmes des membres inférieurs, de tremblements intenses, de dyspnée et d'asthénie.

A l'examen, amaigrissement important, météorisme et circulation collatérale. Foie dur, débordant de 2 travers de doigt. Pas de splénomégalie. Tremblements des extrémités. Réflexes rotuliens obtenus, achilléens abolis. Bruits du cœur normaux, image radiologique cardiaque et pulmonaire normale, signe du lacet très positif, pouls à 90, TA : 17-9. FO ; signe du croisement très net, TACR = 60.

Examens biologiques :

- Sérologie spécifique toujours négative. Sérologie hépatique positive. Taux de prothrombine : 65 % (diminué de 35 %). Baisse de l'élimination de l'urée (7 gr. ‰ ; 8,75 gr./24 H.) et des chlorures (2,20 gr. ‰ ; 2,75 gr./24 H.). Urée sanguine : 0,32 gr. ‰. Urobilinurie.
- Ni glycosurie, ni acétonurie, ni albuminurie. L'épreuve des urines fractionnées montre une glycosurie à 11 H. (5,6 gr. ‰) et à 13 H. (traces). Glycémie : 1,22 gr. ‰. Cholestérolémie : 1,90 gr. ‰.

A sa sortie, amélioration des signes subjectifs. La glycémie est à 1,65 gr. ‰. Insulinothérapie continuée à raison de 20 U. insuline-retard par jour, associée à une polyvitaminothérapie et à la strychnine.

OBS. XV. — M. Albert Cl., (685/55, MG HMID).

Cirrhose de Laënnec.

Diabète aglycosurique.

Gendarme entré dans le Service le 8 mars 1955 pour cirrhose ascitique d'origine indéterminée. De ses antécédents on retient la notion d'un accès palustre survenu au cours d'un séjour en AFN (1928-1939), d'une bilieuse hémoglobinurique, et de coliques hépatiques en 1942 et 1946. L'éthylisme est nié, mais ses proches lui prêtent volontiers des habitudes œniliques.

En janvier 1954, hépatite ictérique avec polyurie et polakiurie (5 à 6 mictions par nuit), ayant cédé à la thérapeutique. C'est une cure de hernie inguinale qui, en mai 1954, fait découvrir l'ascite. Le sujet est alors hospitalisé un mois.

A l'entrée, le 8 mars 1955, l'état général est médiocre. Asthénie, dyspnée d'effort, pituites matinales, épistaxis fréquentes, crampes musculaires et tremblements des extrémités.

A l'examen, ascite avec ombilic déplissé et circulation collatérale de type supérieur. Foie de petite taille, dur, non douloureux. Pas de splénomégalie. Cœur normal. Pouls à 72. TA : 11, 5-8. TACR = 25. FO : signe du croisement très net et à gauche une cécité vraisemblablement par hémorragie. FO d'hypertension au stade I. Pas de varices œsophagiennes à la radiographie.

Examens biologiques :

- Sérologie hépatique (RCT ; Gros ; Mac Lagan), spécifique, et palustre négatives. Protéines totales : 61 gr. ‰. Albumines : 25 gr. ‰. Globulines : 36 gr. ‰. S/G = 0,70. Electrophorèse sur papier des protéines sériques : A : 39,72 % ; globulines α_1 : 3,58 ; α_2 : 5,73 ; β : 17,10 ; γ : 33,87. Taux de prothrombine : 30 % (diminué de 70 %). Urée sanguine : 0,76 gr. ‰. Baisse de l'élimination urinaire des chlorures (0,80 gr. ‰ ; 0,64 gr./24 H.).
- Ni glycosurie, ni albuminurie. Glycémie : 1,36 gr. ‰ ; Cholestérolémie : 1,50 gr. ‰.

- GR : 4.000.000. Taux Hb : 75 %. Valeur globulaire : 0,93. GB : 8.200. Polynucléaires : 63 % (neutro : 60 ; baso : 0 ; éosino : 3), mononucléaires : 37 % (lymphocytes : 31 ; monocytes : 6). Plaquettes : 128.000.
- Examen du liquide d'ascite : glucose : 0,80 gr. ‰, lipides : 5,59 gr. ‰, protéines : 9,90 gr. ‰. Rivalta + et cytologie faite de 80 % de lymphocytes, 10 % de polynucléaires neutrophiles, 10 % de macrophages et de nombreuses hématies. Electrophorèse sur papier des protéines du liquide d'ascite : A : 42,35 % ; globulines α_1 : 8,80 ; α_2 : 4,14 ; β : 14,31 ; γ : 30,40.

Examen histologique : (ponction-biopsie hépatique).

« Les lésions constatées sont bien celles d'une sclérose annulaire importante, évolutive, infiltrée d'éléments inflammatoires mononucléés, sans stéatose cependant, mais avec des lésions des cellules parenchymateuses dont le protoplasme est en général clair et grossièrement granuleux. Par contre, on ne voit pas actuellement de signe d'infestation palustre ». (D^r Bénazet).

L'étiologie virale ou toxique de l'affection est discutée. Les signes de polynévrite et l'amélioration de l'insomnie par la strychnine font davantage penser à une cirrhose de Laënnec, d'origine éthylique très probable, qu'à une hépatite cirrhogène.

Plasmathérapie et opothérapie hépatique intraveineuse sont mal supportées, et on est obligé d'espacer les perfusions. L'ascite est régulièrement ponctionnée à raison de 2 litres tous les 2 ou 3 jours.

Fin avril 1955, le résultat des examens biologiques est le suivant :

- Sérologie hépatique négative ; sauf le test de Gros 1,2. Protéines totales : 58 gr. ‰. Albumines : 26 gr. ‰. Globulines : 32 gr. ‰. S/G = 0,81. Fibrinémie : 3,20 gr. ‰. Taux de prothrombine : 65 % (diminué de 35 %).
- Ni glycosurie, ni albuminurie. Hyperglycémie provoquée : 0,81 ; 1,75 ; 1,47 ; 1,29.
- Plaquettes : 200.000.

Fin mai 1955.

— Sérologie hépatique positive (RCT douteux ; Gros 1,1 ; Mac Lagan 31). Protéines totales : 63 gr. ‰. Albumines : 28 gr. ‰. Globulines : 35 gr. ‰. S/G = 0,80. Electrophorèse sur papier des protéines sériques : A : 36,85 % ; globulines α_1 : 8,71 ; α_2 : 4,31 ; β : 13,03 ; γ : 37,1. Taux de prothrombine : 75 %, puis 10 jours plus tard : 55 % (diminué de 45 %). Baisse de l'élimination des chlorures (1,40 gr. ‰ ; 0,98 gr./24 H.).

— Cholestéromie : 1,70 gr. ‰.

Le 20 juin, une épreuve d'hyperglycémie provoquée double (épreuve d'Exton) donne les résultats suivants :

		glycémie	glycosurie	acétonurie
à jeun	8 h. 55	1,80	0	0
absorption de				
50 gr. de glucose	9 h.			
	9 h. 30	2,03	0	0
absorption de				
50 gr. de glucose	9 h. 35			
	10 h. 05	3,13	0	0
	10 h. 35	3,41		
	11 h. 35	2,28	0	0

L'ascite est toujours ponctionnée tous les 3 ou 4 jours à raison de 3 litres par ponction en moyenne. Appétit conservé, mais insomnie, céphalées, obnubilation légère, pollakiurie. Ces troubles sont en relation avec une hypotonie plasmatique que l'on s'efforce de corriger.

Le 1^{er} juillet 1955, urée sanguine : 0,95 gr. ‰. Protéines totales : 62 gr. ‰ ; albumines : 27 gr. ‰ ; globulines : 35 gr. ‰. S/G = 0,77. Electrophorèse sur papier des protéines sériques : A : 34,73 % ; globulines α_1 : 3,72 ; α_2 : 5,42 ; β : 14,84 ; γ : 41,29. Le 8 juillet, l'urée est à 0,80 gr. ‰ et le point cryoscopique corrigé à — 0°,54. Le malade meurt le 11 juillet.

Examen anatomopathologique.

— Ascite citrine évaluée à 5 litres environ. Reins normaux. Foie de 975 gr., dur, clouté, aspect de sclérose massive à la coupe. L'examen histologique du foie confirme la cirrhose de Laënnec. Le pancréas n'a pas été examiné.

CHAPITRE IV

ESSAI DE CLASSIFICATION NOSOGRAPHIQUE

OBS. I. — Mme Ba..., née Louise Des...

Le diabète est ancien. Il a été découvert, il y a 8 ans. Il est sévère et s'accompagne d'acidose. La cholestérolémie est haute, tandis que la cirrhose hypertrophique ne s'accompagne pas de troubles biologiques. On doit considérer la tuberculose pulmonaire comme une complication du diabète.

Le diabète précède la cirrhose.

OBS. II. — M. Gontrand Va..

Le diabète est ancien. Il a été découvert 4 ans auparavant et s'accompagne de signes cliniques. Il est bénin et ne nécessite que le régime. Mais on note une hypertension artérielle que l'on peut considérer comme un accident dégénératif. La polydipsie, jointe aux habitudes professionnelles du sujet, a entraîné une cirrhose hypertrophique avec stigmates biologiques.

Le diabète précède la cirrhose.

OBS. III. — M. Armand Bo..

Si la découverte du diabète est récente (3 mois), l'amaigrissement important et l'asthénie ne peuvent néanmoins être mis sur le compte d'une cirrhose dont la seule manifestation clinique est la dureté hépatique, et dont les examens biologiques montrent la non-évolutivité. Les antécédents héréditaires sont patents. La cholestérolémie est haute. Les accidents du « long term diabète » se manifestent par une hypertension artérielle et une élévation de la TACR.

Le diabète précède la cirrhose.

Obs. IV. — M. André Du...

La découverte du diabète est récente. Mais la polydipsie est ancienne (5 ans). Antécédents héréditaires et obésité sont les facteurs d'apparition de ce diabète peu glycosurique et insulino-sensible, qui s'accompagne de troubles oculaires.

La cirrhose, d'abord sans signes biologiques, s'accroît au deuxième séjour, et un syndrome psychopolynévritique s'y adjoint.

Le diabète précède la cirrhose.

Obs. V. — M. René Co...

La découverte de la glycosurie est fortuite. La lipidémie est forte. La tension artérielle et la TACR sont élevées et témoignent, très probablement, d'une longue évolution d'un diabète méconnu. L'albuminurie intermittente relève probablement de la même cause. La cirrhose est peu sévère, et l'examen histologique montre qu'elle est à son début.

Le diabète précède la cirrhose.

Obs. VI. — M. Louis Ca...

Il n'y a pas de glycosurie. Le diabète est léger.

Le taux des lipides sanguins est normal, mais la cholestérolémie un peu haute, l'obésité et l'hypertension plaident plus en faveur du diabète que ne le fait en faveur de la cirrhose le gros foie, dur, sans altérations biologiques et dont l'examen histologique montre la sclérose débutante.

Le diabète semble précéder la cirrhose.

Obs. VII. — M. Pierre Ga...

Le diabète est léger et a été découvert avant l'hépatomégalie. Celle-ci est en rapport avec une sclérose insulaire peu épaisse, sans grands retentissements humoraux. La légère surcharge en hémossidérine, trouvée à l'examen histologique, pourrait être le témoin du début d'une cirrhose bronzée. J. Caroli et J. Etève [16] signalent en effet que toutes les transitions existent entre la surcharge ferrique à minima des cirrhoses et la grande hémochromatose. Ils rapportent l'observation d'une

cirrhose alcoolique authentique avec sclérose disséminée et stéatose, où une surcharge ferrique relativement considérable n'est apparue qu'au bout de 3 ans. Pour eux, l'hémochromatose alcoolique semble se distinguer par une plus grande rareté du diabète et une plus grande fréquence des symptômes d'hypertension portale. Selon R. Even [28] « le diabète est souvent une manifestation tardive au cours de la cirrhose pigmentaire, et celle-ci est très rare au cours du diabète ».

Ici le diabète semble primitif, et le syndrome d'hypertension portale n'est pas évident.

Le diabète semble précéder la cirrhose.

OBS. VIII. — M. Ferdinand Mo...

Le diabète est une découverte d'examen. Il coexiste avec une cirrhose de Laënnec sévère tant au point de vue clinique (petit foie dur, splénomégalie, ascite), qu'au point de vue biologique (tests de floculation positifs, hyperglobulinémie, rapport S/G = 0,62, anémie normochrome). L'existence d'une hypertension artérielle, dans ce cas où le syndrome d'hypertension portale est manifeste, semble relever d'une altération vasculaire que la glycosurie et la forte glycémie (3,25 gr. ‰) incitent à attribuer au diabète. Celui-ci est difficile à équilibrer.

La précession est indéterminée.

OBS. IX. — M. Charles Ch...

La glycosurie est une découverte d'examen systématique des urines. Elle s'accompagne d'une glycémie assez élevée (2,43 gr. ‰). Ce sujet obèse, mais non hypertendu, présente une cataracte de l'œil droit que l'on pourrait considérer comme une complication tardive du diabète ; mais la lipidémie et la cholestérolémie sont normales. Par contre, la cirrhose hypertrophique, avec ses stigmates biologiques, est confirmée par la ponction-biopsie qui révèle son ancienneté. Le diabète est bénin et se réduit par la seule restriction hydrocarbonée ; toutes les cataractes ne sont pas diabétiques ; et l'importance de la sclérose hépatique inciterait à considérer la cirrhose comme primitive. Celle-ci se stabilise, comme le montrent les tests de floculation négatifs et le taux de prothrombine normal. On ne peut conclure à l'antériorité de l'une quelconque de ces deux maladies.

Précession indéterminée.

OBS. X. — M. Paul Es...

Il n'y a pas de glycosurie. L'hyperglycémie à jeun est peu élevée. La cirrhose hypertrophique s'accompagne de splénomégalie et d'ascite, mais les examens biologiques manquent. On note une obésité, une hypertension artérielle, malgré les signes d'hypertension portale, et des traces d'albumine dans les urines. Il est difficile de conclure à la précession de la cirrhose, et il semble plus logique d'admettre la simultanéité des deux affections.

Précession indéterminée.

OBS. XI. — M. Victor Vo...

L'hyperglycémie à jeun relativement élevée est une découverte fortuite. S'il n'y a pas de glycosurie du fait de la néphrite aiguë, le sujet ne signale pas en avoir présenté auparavant. La cirrhose est sévère, et s'accompagne de perturbations humorales importantes (tests de floculation positifs, chute du taux de prothrombine, allongement du TS, thrombocytopénie, anémie et leucocytose avec polynucléose neutrophile). L'histologie décèle une cirrhose annulaire très dense, dont l'origine peut être éthylico-palustre, ce qui en ferait remonter les débuts à 1916. Au niveau du rein, on constate peu de lésions glomérulaires, mais surtout une sclérose interstitielle analogue à celle déjà remarquée 8 fois par R. Cattani et ses collaborateurs [19] dans une étude portant sur 20 reins cirrhotiques. Mais il est aussi probable que ces lésions ne soient pas en rapport avec la cirrhose, car la plupart des auteurs s'accordent à penser, avec N. Fiessinger et A. Varay [36] que « la proportion des lésions constatées n'excèdent pas celles que l'on trouve au cours des autres affections hépatiques ».

L'origine de cette cirrhose est ancienne ; mais on ne peut dire que celle du diabète est récente, les lésions d'endartérite trouvées au niveau du rein pouvant aussi être le fait d'une atteinte diabétique.

La précession est donc indéterminée.

OBS. XII. — M. Gabriel Ch...

Il n'y a jamais eu de glycosurie. L'hyperglycémie à jeun est peu élevée, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée

revêt une allure nettement diabétique. La cirrhose éthylique, peut-être éthylico-palustre, est importante et s'accompagne de perturbations humorales. L'insuffisance cardiaque, peut être d'origine carentielle, et due à l'éthylisme chronique. L'importance de la cirrhose par rapport au trouble du métabolisme hydrocarboné serait en faveur d'une précession de l'atteinte hépatique, et les troubles glycémiques seraient à considérer alors comme le stade majeur des états paradiabétiques rencontrés au cours des cirrhoses. N. Fiessinger [32] souligne d'ailleurs cette possibilité : « Il y a tous les degrés, écrit-il, toutes les transitions quelquefois chez le même malade, et je possède des observations dans lesquelles un sujet, atteint au début de glycosurie alimentaire, faisait plus tard une glycosurie permanente et présentait plus tard un diabète atteignant jusqu'à cent grammes d'élimination de glucose par vingt-quatre heures ». Il est néanmoins difficile de conclure formellement.

Précession indéterminée.

OBS. XIII. — M. Louis Od...

L'ancienneté de la cirrhose ne fait ici pas de doute. L'éthylisme date de longtemps, et la sclérose atrophique du foie, histologiquement confirmée, s'accompagne d'une splénomégalie qui ne peut être de constitution récente. « Dans la cirrhose de Laënnec, les lésions spléniques apparaissent secondaires comme temps et comme importance, — écrivent N. Fiessinger et M. Albeaux-Fenet [33] —.

Elles semblent déterminées par la stase chronique et rémittente créée par l'hypertension portale, donc par un facteur mécanique ». M. Girard, M. Plauchu et M. Fayolle [39] font remarquer que lorsque l'éthylisme paraît être le seul facteur étiologique de la cirrhose, la splénomégalie, même discrète, est exceptionnelle. Selon ces auteurs, « la présence d'une grosse rate au cours d'une cirrhose étiquetée éthylique doit orienter les recherches cliniques au delà du cadre de l'éthylisme ». La possibilité d'une atteinte palustre lors d'un séjour colonial (4 ans au Maroc) peut ici être invoquée, en association avec l'alcoolisme chronique. Cette cirrhose atrophique s'accompagne de perturbations humorales très grandes, le taux de prothrombine, constamment inférieur à 50 %, étant la plus sérieuse.

L'apparition, il y a 6 mois, d'asthénie, d'amaigrissement important et de polydipsie, signe l'établissement d'un diabète grave. « Le diabète maigre débute brusquement, écrit E. Chabrol, dans sa thèse sur *Les Pancréalites au cours des Maladies du Foie* (Paris 1910), l'apparition d'une soif intense peut constituer son premier symptôme, et d'emblée les malades entrent dans le grand diabète ». La glycémie au-dessus de 2 gr. avec flèche d'hyperglycémie provoquée élevée, la glycosurie permanente témoignent de l'importance du trouble du métabolisme hydrocarboné.

La cirrhose précède le diabète.

OBS. XV. — Mme Marie Gr...

L'antériorité de la cirrhose est ici plus évidente encore que dans le cas de M. Od... L'atteinte hépatique est manifeste, avec stigmates biologiques et histologiques importants, et s'accompagne d'un syndrome polynévritique des membres inférieurs et d'une névrite rétrobulbaire. C'est au cours de l'hospitalisation de la malade pour cette affection, d'origine éthylique certaine, que l'on a vu la glycémie passer de 0,80 gr. ‰ en novembre 1954 à 1,55 gr. ‰ en décembre 1954, avec une flèche d'hyperglycémie provoquée élevée. Ce diabète s'est révélé insulinosensible et s'est stabilisé au-dessous de 1,50 gr. de glucose par litre de sang. Son installation a été suivie, quelques mois plus tard (avril 1955), de l'apparition d'une hypertension artérielle avec signes ophtalmologiques de rétinite hypertensive.

La cirrhose précède le diabète.

OBS. XV. — M. Albert Cl...

La cirrhose, du type atrophique, est évidente, tant au point de vue clinique, qu'au point de vue biologique et histologique. Les antécédents paludéens peuvent faire penser à une origine parasitaire, mais la ponction-biopsie ne montre pas de signes d'infestation actuelle. L'étiologie virale est discutée. Pour E. Chabrol et A. Girauld [21], les virus ictérogènes ne sont redoutables que lorsque le malade est déjà porteur d'une hépatite parenchymateuse ou interstitielle. Ils sont révélateurs plus que générateurs des cirrhoses du foie. En fait l'éthylisme est ici très probablement en cause, comme

en témoigne le syndrome polynévritique associé. L'hyperglycémie à jeun légère trouvée au premier examen semble en rapport avec l'état paradiabétique conditionné par la cirrhose. D'ailleurs la courbe d'hyperglycémie provoquée du mois d'avril 1955 est significative. Vers le début du mois de juin, on assiste à une poussée évolutive de la cirrhose, et c'est à ce moment qu'apparaît franchement l'hyperglycémie à jeun. L'épreuve d'hyperglycémie double, calquée sur l'épreuve de Hirschhorn, montre le déficit de la sécrétion insuliniennne, et affirme le diabète.

S'il était besoin d'autres arguments, il faudrait mentionner la non-proportionnalité du taux de glucose dans le sang (1,36 gr. ‰) et dans l'ascite (0,80 gr. ‰), et la lymphocytose très importante (80 %) avec Rivalta + trouvée dans le liquide ascitique. Pour A. Camelin, A. Darbon, M. Morel et J.-H. Raymond [15], la constatation de ces anomalies, signalées par eux dans une observation à peu près comparable, et en contradiction avec la célèbre observation d'« ascite sucrée » de Dieulafoy, permettrait les conclusions suivantes. L'ascite sucrée survenant chez le cirrhotique, hypertrophique ou atrophique, présente un taux variable de glucose sans proportionnalité avec les taux sanguins et urinaires. L'ascite sucrée, du type décrit par Dieulafoy, au contraire, survenant chez le diabétique devenu cirrhotique, doit être considéré comme un épiphénomène au même titre que la pleurésie sucrée, avec proportionnalité entre les taux glucidiques sanguins, urinaires et ascitiques.

La cirrhose précède le diabète.

Au terme de cette étude analytique, les 15 observations d'association de diabète et de cirrhose alcooliques peuvent se grouper comme suit :

- 1° 7 cas où le diabète précède la cirrhose (5 cas certains et 2 très vraisemblables).
- 2° 5 cas où la précession est indéterminée.
- 3° 3 cas où la cirrhose précède le diabète.

CHAPITRE V

DISCUSSION ETIO-PATHOGENIQUE

Notions étiologiques.

Cette classification serait de peu d'intérêt, si elle ne permettait, en montrant l'antériorité de la cirrhose dans certains cas, d'entrevoir la possibilité d'un rapport de cause à effet entre l'affection cirrhotique et le diabète.

Nombreuses sont les causes déterminantes invoquées dans l'étiologie du diabète. La plupart des observations par nous rapportées (Obs. II, IV, V, VI), où le diabète précède la cirrhose de type hypertrophique, montrent la nette prédominance du diabète arthritique, ou diabète gras, sur le grand diabète (obs. I). Ce diabète arthritique « est l'apanage des individus obèses pléthoriques, dont l'alimentation copieuse, la profession sédentaire, l'hérédité goutteuse ou lithiasique représentent les antécédents habituels, écrit E. Chabrol dans sa thèse. Cette forme insidieuse ne s'accompagne point des grands symptômes ordinaires ; la glycosurie est rarement intense et cède assez facilement au régime. » Et c'est ce qui apparaît dans ces observations. L'obésité se montre comme un facteur déterminant de ces diabètes par surcharge.

En ce qui concerne la cirrhose, son rôle comme facteur étiologique du diabète a déjà été souvent invoqué. « A vrai dire cette éventualité est peu commune », écrit P.P.-Ravault [70]. N. Fiessinger [32] différencie les cirrhoses chez les diabétiques où « il peut exister de l'ascite, c'est

l'ascite qui a été décrite par Dieulafoy sous le nom d'ascite sucrée des diabétiques », et le diabète chez les cirrhotiques. Ce sont alors des cirrhoses anascitiques, chez « des malades qui sont des cirrhotiques au départ et qui deviennent des diabétiques en cours d'évolution ». On a vu, à propos de l'observation XV de M. Albert Cl..., qu'il pouvait y avoir des formes ascitiques. Mais, écrit J. Turiaf [80] « sauf rarissime exception, le diabète s'installe dans le même temps que la cirrhose se développe, de sorte qu'il est difficile de faire de celui-là une complication de celle-ci ».

Rôle du foie dans l'étiologie du diabète des cirrhoses.

Si l'on admet comme possible le rôle de la cirrhose dans la genèse du diabète, on est amené à envisager la part du foie dans le déterminisme de cette affection. P. Ferret [30] conclut, dans sa thèse consacrée à cette question si controversée : « Ni les observations cliniques, ni les épreuves biologiques ne nous ont permis de confirmer l'existence d'un vrai diabète hépatique; mais il nous a paru qu'on ne pouvait éliminer chez les diabétiques l'intervention d'un trouble électif de la fonction glyco-régulatrice du foie ». P. P.-Ravault [70] estime que, dans cette question du diabète hépatique « le pancréas pourrait bien être partie prenante, surtout si l'on songe que la pathologie des deux glandes est étroitement liée ». Pour cet auteur, « il est vraisemblable que, dans la plupart des cas de diabète, le trouble fondamental consiste en une insuffisance de la glycolyse par déficit des fonctions endocriniennes du pancréas », que cette insuffisance soit anatomique ou simplement fonctionnelle.

Au cours du diabète des cirrhoses, N. Fiessinger [31] tient le rôle du foie comme certain, pensant à une hyperhépatie dans les formes hypertrophiques, qui sont les plus fréquentes dans cette association. En fait, ajoute-t-il,

c'est le rôle du pancréas qui est prépondérant, et « il est certain que le diabète des cirrhoses est, de tous les diabètes celui qui, le plus fréquemment, résulte d'une sclérose pancréatique ».

**Rôle du pancréas dans l'étiologie du diabète des cirrhoses
(Pathogénie de la pancréatite chronique).**

L'altération anatomique du pancréas peut se voir au cours de l'évolution de toute cirrhose portale, même en dehors du diabète. Si elle est relativement rare dans la cirrhose de Laënnec, la sclérose pancréatique se révèle plus fréquente dans les formes hypertrophiques. Quoi qu'il en soit, « la sclérose réelle du pancréas ne dépasse pas le taux du tiers des cas, mais encore s'agit-il de sclérose relativement discrète » [33]. « La pancréatite de la cirrhose veineuse », écrit E. Chabrol, « est essentiellement une pancréatite chronique interstitielle ». Citant Carnot et Amet, il souligne que, « dans la plupart des faits, les lésions des îlots sont de même ordre que les lésions hépatiques, alors que les altérations des acini marchent de pair avec celles des voies biliaires. »

A l'origine de cette sclérose du pancréas, on a incriminé le ralentissement de la circulation veineuse dû à l'hypertension portale. Celle-ci peut exister même dans les cirrhoses latentes, comme l'ont montré G. Albot et ses collaborateurs [3].

Un auteur allemand, G. Seifert [76], a étudié récemment les modifications histologiques du pancréas au cours de la stase chronique engendrée par la cirrhose du foie et la défaillance cardiaque. Ses observations portent sur 47 cas. Il a montré que l'intensité de la sclérose pancréatique n'était pas proportionnelle à la sévérité de la cirrhose du foie, et que la durée de la stase au niveau du pancréas ne pouvait être en relation avec la durée de la cirrhose. Par contre, le degré de sclérose du pancréas cadre bien

avec l'intensité et la durée de l'hypertension portale. La glande est alors successivement le siège d'hyperémie veineuse, d'œdème interstitiel et de formation de collagène et de fibrose. Cette induration est beaucoup plus intense dans la queue qui n'est irriguée que par quelques branches de l'artère splénique. Dans quelques cas, cette fibrose pancréatique a pu aller jusqu'à la cirrhose. Pour cet auteur, la fibrose ou la cirrhose du pancréas est le résultat de la stase portale et non une lésion parallèle à celle du foie.

L'atteinte simultanée des deux organes a été, en effet, envisagée par différents auteurs [18]. E. Chabrol pense qu'« il est incontestable que les poisons comme l'alcool ou les toxines tuberculeuses peuvent altérer simultanément les deux glandes digestives ». Klippel et Lefas ont également la même opinion : « Le pancréas est souvent lésé dans la cirrhose hépatique d'origine veineuse, mais la lésion du pancréas n'est point la conséquence de celle du foie... l'alcoolisme, cause habituelle de la cirrhose, étend son action simultanée à l'ensemble du tube digestif, et le foie participe aux lésions d'une maladie qui, en réalité, atteint primitivement et en même temps que lui les glandes gastro-intestinales, la rate et le pancréas ».

Dans les trois cas que nous rapportons (Obs. XIII, XIV, XV), l'importance du syndrome d'hypertension portale, dans ces cirrhoses précédant le diabète, nous incite à penser que la stase chronique joue le rôle le plus important. De plus, les observations où la précession de la cirrhose n'a pu être déterminée ou est simplement possible (Obs. VIII, IX, X, XI, XII, - VIII et X sans ponction-biopsie), montrent toujours, à l'examen histologique, l'existence d'une sclérose dense, élément « nécessaire » [82] dans l'étiologie de l'hypertension portale.

Les lésions histologiques du Pancréas au cours du diabète des cirrhoses. Leurs conséquences possibles.

L'examen histologique du pancréas nous a manqué pour affirmer l'atteinte de cette glande dans les cas de diabète secondaire à la cirrhose. A. Camelin et ses collaborateurs [15] mentionnent dans l'observation du malade déjà citée, le résultat de l'examen anatomopathologique du pancréas. Macroscopiquement, la glande était de forme normale, pesant 90 gr., de consistance dure, sans adénopathies de voisinage. Histologiquement, elle présentait les mêmes lésions dans toutes ses parties, cirrhose péri-insulaire avec îlots de Langerhans apparaissant finement cerclés par le tissu fibreux envahissant et dissociant parfois certains d'entre eux. Il n'y avait aucune anomalie du tissu exocrine, ni des canicules.

Dans *Clinique et Investigations*, N. Fiessinger [31] rapporte plusieurs observations d'association de diabète et de cirrhose. Nous résumons les deux cas où l'examen anatomopathologique du pancréas a été pratiqué.

OBS. I. — Sujet de 36 ans, éthylique chronique.

Cirrhose hypertrophique découverte en 1938. Splénomégalie, sans ascite. TA : 12,5-6. Diabète datant de 1941 (glycémie : 2,50 gr. % à l'époque. Glycosurie supprimée par régime et 20 U. d'insuline). La ponction-biopsie élimine la cirrhose pigmentaire. En juin 1944, coma et mort. A l'autopsie, le pancréas est nettement atteint de pancréatite scléreuse interstitielle, avec une augmentation anormale des îlots de Langerhans. Le foie présente une cirrhose annulaire. Rate non scléreuse.

OBS. II. — Sujet de 54 ans, éthylique chronique.

En 1927, épisode pulmonaire aigu. Découverte d'une cirrhose hypertrophique et d'un diabète avec glycosurie abondante. TA : 15-9. Coma et mort. A l'autopsie, foie clouté de

cirrhose hypertrophique et image histologique de sclérose annulaire. Rate grosse et molle. Pancréas induré, très fibreux. Les tubes sont dissociés, les îlots de Langerhans ont disparu.

Dans ces deux cas, les lésions pancréatiques sont manifestes.

Les cellules langerhansiennes peuvent ne pas être toutes atteintes de la même façon au cours de ces altérations pancréatiques. G. Cinti et P.-L. Luigi Cipriani [23] ont étudié le pancréas de 14 sujets morts au cours de cirrhose de Laënnec. Ils ont essayé de déterminer la proportion entre les tissus des îlots et le tissu pancréatique total et les relations entre les différents types de cellules langerhansiennes (α , β et cellules intermédiaires). La proportion entre les tissus montrait des variations dépendant, entre autres, de la cachexie, et de la stase chronique associée à la cirrhose. Ce sont les cellules α qui furent trouvées prédominantes sur les autres.

Or, si pour I.-J. Pincus et J.-Z. Rutman [61] l'origine de la glucagone dans les cellules α est incertaine, R. Clément [24] remarque que de nombreux et solides arguments sont en faveur de sa sécrétion par ces cellules, les cellules β sécrétant l'insuline. H. Ferner [29] a constaté une augmentation des cellules α et une diminution des cellules β au cours du diabète, ce qui tendrait à établir qu'il y aurait prédominance du « HGF » (glucagone) par dysfonctionnement des îlots de Langerhans. Les constatations de G. Cinti et P.-L. Luigi Cipriani montrant l'hyperplasie des cellules α dans les cirrhoses de Laënnec, et en particulier en cas d'hypertension portale, rendraient ainsi compte des troubles du métabolisme glucidique rencontrés au cours de ces affections et dont le stade majeur serait le diabète confirmé.

Le problème de l'amélioration du diabète au cours de l'évolution de la cirrhose de Laënnec.

Pour H. Bauer [5], cette hyperplasie des cellules « pourrait cesser du fait de l'évolution du processus sclérogène au niveau du pancréas. C'est l'hypothèse, qu'émet cet auteur pour expliquer la plus grande tolérance aux glucides et la baisse des besoins en insuline qu'il a observées dans deux cas de diabète sucré avec cirrhose du foie. Il incrimine d'autre part la cellule hépatique, qui, très lésée, ne donnerait qu'une faible quantité de sucre au sang.

C'est cette amélioration du diabète au cours de la cirrhose de Laënnec qu'ont étudiée également J. Caroli, J. Etève et J. Bertrand [17]. Ils présentent, en effet, trois observations de diabète (deux avec glycosurie, un aglycosurique), disparaissant peu avant l'apparition des premiers signes de décompensation d'une cirrhose atrophique. L'opinion de P. Nigay [57] était toute différente, qui écrivait dans sa thèse inspirée par M. Labbé : « Loin de se contrebalancer, les deux affections retentissent fâcheusement l'une sur l'autre ; aussi doit-on bien interpréter l'opinion émise par Claude Bernard, ce savant prétendant qu'à une période avancée, la maladie du foie peut déterminer la disparition du diabète. C'est qu'alors, en général, le sujet amaigri, affaibli et anorexique, s'alimente peu, et, à cette cure de jeûne involontaire, doit être attribuée l'absence de glycosurie ». Mais J. Caroli et ses collaborateurs font remarquer que, dans leurs observations, l'hyperglycémie n'a pas reparu malgré une grande amélioration de l'état des malades et la mise au régime hyperglucidique. Ils se demandent même si « l'amélioration n'est pas la règle évolutive du diabète quand survient une cirrhose atrophique du foie », et citent à l'appui les observations de nombreux auteurs. Invoquant la diminution du pouvoir glycopexique du foie par réduction considérable du paren-

chyme hépatique pour expliquer cette amélioration, ces auteurs estiment ensuite que les faits anatomopathologiques ne permettent pas cette hypothèse. Par contre, ils constatent une hyperplasie très nette des îlots de Langerhans, celle-ci portant surtout sur les cellules β , et concluent qu'il est difficile « d'expliquer comment une cirrhose du foie décompensée a pu entraîner la rénovation anatomique et fonctionnelle des îlots de Langerhans ». Celle-ci serait peut-être due à une action œstrogénique.

En ce qui nous concerne, nous avons relevé quatre cas de cirrhoses atrophiques sur quinze observations. L'une était anascitique, les trois autres se compliquaient d'une ascite. Seule une observation (Obs. XIII, M. Louis Od...) montre une amélioration du diabète au cours de l'évolution de la cirrhose de Laënnec. Les besoins en insuline ont diminué, et le sujet fait remarquer, lors de sa dernière hospitalisation, qu'il a fallu baisser l'insuline de 50 à 40, puis 35 U. par jour, à la suite de malaises hypoglycémiques. Par contre, M. Ferdinand Mo... (Obs. VIII) présente, malgré une cirrhose de Laënnec sévère, une glycémie élevée et une glycosurie qui n'est pas négligeable. Enfin, M. Albert Cl... (Obs. XV), qui présentait aussi une cirrhose atrophique avec ascite, a vu son diabète se confirmer au cours d'une poussée évolutive de sa cirrhose. Outre la cirrhose et le diabète, il avait des signes ophtalmologiques d'hypertension artérielle.

Les mêmes constatations ont été faites chez Mme Marie Gr... (Obs. XIV) qui, hypotendue lors de son deuxième séjour en janvier 1955 (TA : 11,5-6,5 ; TACR = 25), présentait, au mois d'avril 1955, une hypertension à 17-9 objectivée à l'examen du fond de l'œil (signe du croisement et TACR = 70). Ed. Berthoud [8] rapporte l'observation comparable d'une malade diabétique depuis 12 ans, avec cirrhose de Laënnec ascitique et splénomégalique, qui présentait des signes d'insuffisance cardiaque avec tension artérielle élevée (passant de 18-9 à 27-11) et albuminurie. L'histologie des reins révéla une glomérulosclérose de

Kimmelstiel-Wilson. Pour l'auteur genevois, l'altération hépatique jouerait un rôle dans la genèse du syndrome de Kimmelstiel-Wilson. Il n'a pas été noté d'amélioration du diabète au cours de l'évolution de cette cirrhose (glycémie : 3 gr. ‰ au moment de l'hospitalisation).

Signalons encore que sur dix-huit observations de diabète avec cirrhose rapportées dans la thèse de P. Nigay [57], on ne trouve qu'un seul cas de cirrhose de Laënnec. Il n'y a jamais eu d'amélioration du diabète dans cette cirrhose atrophique ascitique compliquée de syphilis, dont l'évolution a été fatale. J. Mirouze [54] rapporte trois cas de diabète avec cirrhose, dont deux de type hypertrophique, le troisième étant une cirrhose de Laënnec. Chez cette malade, le diabète a été découvert à l'âge de 61 ans, et s'est montré réductible par le régime de restriction glucidique. Douze ans plus tard, une cirrhose atrophique ascitique sans splénomégalie, avec stigmates biologiques et histologiques, se manifeste. Le taux du glucose sanguin est élevé (2,35 g. ‰). La malade meurt au bout de deux mois d'hospitalisation, en juin 1949. L'augmentation de la tolérance aux glucides n'a pas été remarquée dans l'évolution de cette cirrhose atrophique.

Selon J. Mirouze, la cirrhose n'améliorerait que les diabètes polymétaboliques, dus en partie « à une hyperhépatie avec hyperglycogénie hépatique, à partir des produits du catabolisme lipido-protidique ». La cirrhose serait alors un obstacle à ces réactions cataboliques. Les diabètes glycogénoprives ou insulinooprives seraient au contraire aggravés par la cirrhose.

CONCLUSIONS

1° Quinze observations comportant l'association d'un diabète et d'une cirrhose alcoolique ont été réunies. La cirrhose hypertrophique est la plus fréquente (11 cas) associée le plus souvent au diabète gras ; l'atrophie hépatique n'a été constatée que dans 4 cas.

2° Ces observations ont pu être classées comme suit :

- 7 cas de diabète antérieur à la cirrhose ;
- 5 cas où la précession est certaine ;
- 2 cas où elle est très vraisemblable ;
- 5 cas où la précession est indéterminée ;
- 3 cas de cirrhose antérieure au diabète.

3° Il nous a semblé que l'hypertension portale jouait un rôle prépondérant dans le déterminisme du diabète des cirrhoses par la stase chronique qu'elle entretient au niveau du pancréas.

4° Sur trois observations de diabète associé à une cirrhose atrophique avec ascite, il n'a été trouvé qu'un cas montrant l'amélioration du diabète au cours de l'évolution de la cirrhose.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
P. RAVAUULT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Octobre 1955

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie antérieure à 1929, se reporter à la thèse de P. Nigay, *Diabète sucré et Cirrhose du Foie*, Paris 1929.

1. ALBOT (G.) et CORTEVILLE (M.). — La réaction de floculation au rouge colloïdal, test de l'hépatite mésenchymateuse et de la cirrhose. *Sem. Hôp. Paris*, 28 : 47, 1975-1991, 1952.
2. ALBOT (G.), DUPUY (R.), HERMAN (J.) et CORTEVILLE (M.). — Des hépatites alcooliques à la cirrhose. *Sem. Hôp. Paris*, 30 : 40, 2531-2563, 1954.
3. ALBOT (G.), LÉGER (L.), ARVAY (N.) et ZEROLO (I.). — De la précocité des troubles fonctionnels du foie et de l'hypertension portale dans les cirrhoses alcooliques latentes. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 67 : (1^{er} juin), 804-808, 1951.
4. AZERAD (E.). — Etude clinique de la glomérulo-hyalinose rénale des diabétiques. *G.M. de France*, 59 : 14, 871-878, 1952.
5. BAUER (H.). — Fälle von Diabetes mellitus mit Leberzirrhose. *Munchener Mediz. Wochen.*, 95 : 24, 674-675, 1953.
6. BÉNAZET (F.), SOHIER (R.), FONTANGES (R.). — Comparaison de la réaction au rouge colloïdal avec les autres tests de floculation dits « d'insuffisance hépatique ». *Revue Lyonnaise de Méd.*, 3 : 5, 193-206, 1954.
7. BENHAMOU (Ed.). — Les œdèmes des hépatiques. *Revue du praticien*, 5 : 14, 1425-1433, 1955.
8. BERTHOUD (Ed.). — Cirrhose hépatique et glomérulosclérose de Kimmelstiel-Wilson. *Arch. Mal. App. Dig.*, 35 : 42, 503-511, 1946.
9. BOGDANOWICZ (G.), OSINSKI (P.), STEIN (F.). — Electrophorèse sur papier des protéines sériques au cours du diabète sucré et de ses complications. *Acta clin. Belg.*, 8 : 6, 585-617, 1953.

10. BOUCHUT (L.), FROMENT (R.) et GRASSET. — Etat du système cardiovasculaire dans la cirrhose éthylique du foie. *Lyon Médical*, 16 : 27, 3-15, et 28, 29-35, 1937.
11. BOULIN (R.). — *Précis de Pathologie Médicale*, Paris, Masson et C^e Edit., 1946, T. 6.
12. CACHERA (R.) — Les états précirrhotiques chez les alcooliques. *Sem. Hôp. Paris* 30 : 14, 857-860, 1954.
13. CACHERA (R.), DARNIS (F.), LUBETZKI (J.). — Le fonctionnement du rein dans les cirrhoses. *Ann. Méd.*, 55 : 467-524, 1954.
14. CAMELIN, ACCOYER, GARNUNG et DRULHON. — Les états paradiabétiques aglycosuriques. *Presse Médicale*, 56 : 5, 54-55, 1948.
15. CAMELIN (A.), DARBON (A.), MOREL (M.) et RAYMOND (J.-H.). — L'ascite sucrée. *Presse Médicale*, 59 : 11, 211, 1951.
16. CAROLI (J.) et ETÈVE (J.). — Le foie dans les hémochromatoses. C. R. symposium Ass. Fr. Biol. Med. sur hémochromatoses. *Sem. Hôp. Paris*, 30 : 4, 221, 1954.
17. CAROLI (J.), ETÈVE (J.) et BERTRAND (J.). — Le diabète guéri par la cirrhose de Laënnec. *Sem. Hôp. Paris*, 29 : 12, 607-613, 1953.
18. CARRIÈRE (G.) et GINESTE (P.-J.) — Foie et diabète sucré. La question du diabète hépatique. *Gaz. Hôp. Paris*, 109 : 24, 407-412, et 26, 447-453, 1936.
19. CATTAN (R.), SEBOUK (S.) et Mme R. HABIB. — Le rein des cirrhotiques. *Sem. Hôp. Paris*, 30 : 5, 252-257, 1954.
20. CAZAL (P.) — Renseignements et matériel d'étude fournis par les ponctions-biopsies du foie. *Revue du Foie*, 7 : 1, 19-30, 1948.
21. CHABROL (E.) et GIRAULD (A.). — Alcoolisme et cirrhose. Comm. à l'Ac. Nat. Méd. Paris (30 juin 1953). in *Sem. Hôp. Paris*, 29 : 50-51, 2526, 1953.
22. CHAFFIEL (P.). — *Valeur clinique de la ponction-biopsie du foie*. Thèse Lyon, 1950.
23. CINTI (G.), LUIGI CIPRIANI (P.-L.) — Biometrica e citologia delle isole pancreatiche in corso di cirrosi epatica morgagnana. *Arch. « De Weccchi », Anat. Patol.*, 17 : 1, 105-123, 1951.
24. CLÉMENT (R.). — La glucagone, hormone hyperglycémiant glyco-génolytique du pancréas. *Presse Médicale*, 63 : 36, 746-748, 1955.
25. CROIZAT (P.), MOREL (P.), CREYSSSEL (R.), MOLINE et PAYEN. — Contribution à l'étude hématologique des cirrhoses. *Journal Méd. Lyon*, 35 : 818, 95-104, 1954.

26. EMMRICH (R.), POTZSCH (E.). — Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom und Hypertonie (Zur pathogenese der glomerulosklerose). *Dtsch. Z. Verdgs.*, 11 : 2, 123-130, 1951.
27. EVEN (R.). — *La cirrhose pigmentaire*, Thèse Paris, 1932.
28. — — Les cirrhoses pigmentaires, in *Traité de Médecine*, Paris, Masson et C° Edit., 1948, T. 8.
29. FERNER (H.). — The A- and B- cells of the pancreatic islets as sources of the antagonistic hormones glucagon and insulin ; the shift of the AB-relation in diabetes mellitus. *Amer. J. Dig. Dis.*, 20 : 10, 301-306, 1953.
30. FERRET (P.). — *Contribution à l'étude du foie dans le déterminisme du diabète sucré*. Thèse Toulouse, 1949.
31. FIESSINGER (N.). — *Clinique et Investigations*, Paris, Masson et C° Edit., 1946.
32. — *Leçons sur les maladies du foie*, Paris, Norbert et Maloine Edit., 1933.
33. FIESSINGER (N.) et ALBEAUX-FERNET (M.). — Les cirrhoses in *Traité de Médecine*, Paris, Masson et C° Edit., 1948, T. 8.
34. FIESSINGER (N.) et DIERYCK (J.). — Epreuve sucrée amphogyre. *Ann. Med.*, 24 : 2, 123, 1931.
35. FIESSINGER (N.), OLIVIER (H.-R.), HERBAIN (M.). — *Diagnostics biologiques*, Paris, Maloine Edit., 1944.
36. FIESSINGER (N.) et VARAY (A.). — Le rein des cirrhotiques. *Presse Médicale*, 46 : 74, 1361, 1938.
37. FORATTINI (C.), PRADELLI (E.). — Le prove emogeniche nei diabetici. *Rass. Clin. Sci. Ital.*, 27 : 3, 84-85, 1951.
38. GALIMARD (J.-E.) et REVOL (J.). — Electrophorèse et maladies. *Med. et Lab.*, 4 : 36, 231-280, 1954.
39. GIRARD (M.), PLAUCHU (M.), FAYOLLE (J.). — Etude statistique de 150 observations de cirrhoses éthyliques étudiées du triple point de vue clinique, biologique et anatomique. A paraître in *Revue Lyonnaise Méd.*
40. GIRARD (M.), PLAUCHU (M.), FAYOLLE (J.) et BEAUPÈRE (A.). — A propos de 18 obs. de cirrhoses pigmentaires. *Revue Lyonnaise Méd.*, 3, 63, 1954.
41. DE GRACIANSKY (P.) et MOUZON (M.). — La formule blanche dans les cirrhoses du foie. *Presse Médicale*, 54 : 49, 665-667. 1946.
42. GUINET (P.). — L'évolution habituelle du diabète de l'adulte. — *Revue Lyonnaise Méd.*, 4 : 7, 257-267, 1935.

43. HARTMANN (L.) — Renseignements pratiques fournis par l'électrophorèse des protéides sériques au cours des maladies du foie. *G. M. de France*, 61 : 8, 549-554, 1954.
44. HEINTZELMANN (F.) — Leverfunktioner ved diabetes mellitus. *Nordisk Medicin, Stockholm*, 51 : 17, 566-571, 1954.
45. HUDAK (A.). — *Le pancréas en radiologie*, Thèse Paris, 1950.
46. IVERSEN (M.), SEBORG, OHLSEN (A.). — Intercapillary glomerulosclerosis. *Acta Med. Scand.*, 139 : 4, 319-325, 1951.
47. LACROIX (A.) et BONNET (J.) — De la fréquence de diabète chez les musulmans algériens. *C. R. Journées du Diabète, Vals-les-Bains ; Rapports*, Aubenas, Habauzit Edit., 1952 (pp. 366-392).
48. LAMOTTE (M.) et LAMOTTE-BARRILLON (S.). — Les gros foies des diabétiques. *Sem. Hôp. Paris*, 25 : 22, 939-942, 1949.
49. LECLUYSE (R.) — Ponctions-biopsies hépatiques dans le diabète. *Acta Gastro. Ent. Belg.*, 17 : 10, 685-704, 1954.
50. LEVRAT (M.), BRETTE (R.) et JACQUOT (F.). — L'abaissement du taux de prothrombine dans les cirrhoses alcooliques du foie. *Revue Lyonnaise Méd.*, 3 : 20, 849-851, 1954.
51. LEVRAT (M.), GUINET (P.), POMMATAU (E.). — Contribution à l'étude du signe du lacet chez les diabétiques. *Lyon Médical*, 193 : 24, 565-570, 1955.
52. LOISY (Cl.) — *La stéatose alcoolique du foie*. Thèse Lyon, 1951.
53. MERIEL (P.), DARNAUD (Ch.), FERRET (P.), DENARD (Y.) et MOREAU (G.). — Aspects histologiques du foie au cours de certains diabètes endocriniens. *Arch. Mal. App. Dig. et Mal. Nutr.*, 43 : 2, 186-194, 1954.
54. MIROUZE (J.). — *Le foie diabétique. Aspects hormonaux*. Paris, Exp. Sc. Fse. Edit., 1951.
55. — Le diabète sucré et ses complications. *G. M. de France*, 58 : 13, 825-830, 1951.
56. — La place des glandes endocrines hyperglycémiantes dans le diabète humain. *C. R. Journées du Diabète, Vals-les-Bains ; Rapports*, Aubenas, Habauzit Edit., 1952 (pp. 126-160).
57. NIGAY (P.) — *Diabète sucré et cirrhose du foie*. Thèse Paris 1929.

58. PAGET (M.). — Les méthodes modernes d'exploration fonctionnelle du foie. *Med. et Lab.*, 4 : 33, 135-164, 1954.
59. PALEY (R.-G.). — Eosinophilia in diabetes mellitus. *Acta Haemat. Basel.*, 4 : 5, 257-264, 1950.
60. PATEK (Jr. A. J.), SEEGAL (D.) and BEVANS (M.). — The Coexistence of cirrhosis of the liver and glomerulonephritis. Report of 14 cases. *Am. J. Med. Sci.*, 221 : 1, 77-85, 1951.
61. PINCUS (I.-J.) et RUTMAN (J.-Z.). — Glucagon, the hyperglycemic agent in pancreatic extracts : a possible factor in certain types of diabetes. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 92 : 4, 666-677, 1953.
62. PLAUCHU (M.), BLANC (J.) et RUITTON (P.). — De l'intérêt de la réaction de floculation au rouge colloïdal (test de Ducci) dans le diagnostic de l'hépatite mésoenchymateuse et de la cirrhose. *Revue Lyonnaise Méd.*, 3 : 1, 9-18, 1954.
63. PLAUCHU, LEJEUNE, POGGI et CLARARD. — Le foie des diabétiques. *Arch. Mal. App. Dig. et Mal. Nutr.*, 42 : 4, 580-584, 1953.
64. PLAUCHU (M.), POTTON (F.) et DELAHAYE (J.-P.). — Le rein des diabétiques. *Journal Méd. Lyon.*, 36 : 843, 109-117, 1955.
65. POMERANZE (J.) — Turbidimetric studies of serum colloids in diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 17 : 2, 226-230, 1951.
66. RATHERY (M.) — Les épreuves d'hyperglycémie provoquée. *Revue du Praticien*, 5 : 14, 1463-1464, 1955.
67. RATHERY (F.) et BACHMAN. — L'azotémie des diabétiques. *Revue Méd.*, 54 : 2, 118-136, 1937.
68. RATHERY (F.) et KLOTZ (H.-P.). — Diabète et hérédité. *Revue Méd.*, 54 : 2, 147-162, 1937.
69. RATHERY (F.) et LEVINA (L.) — Les albumines sériques dans le diabète consomptif. *Paris Méd.*, 1 : 5., 436, 438, 1931.
70. P. RAVAUULT (P.) — *Eléments de Pathologie Interne*, Lyon, Camugli Edit., 1948.
71. P. RAVAUULT (P.), DEVIC (M.) et LEJEUNE (E.). — Considérations sur les aréflexies et « névrites » des membres inférieurs au cours du diabète. *Revue Lyonnaise Méd.*, 3 : 18, 759-767, 1954.
72. REINBERG (M.-H.), LIPSON. — The association of Laënnec's cirrhose with Diabetes mellitus. *Ann. Int. Méd.*, 33 : 5, 1195-1202, 1950.

73. ROOT (H.-F.) — Diabètes and pernicious anemia. *J.A.M.A.*, 96 : 12, 928-933, 1931.
74. SALLET (J.) — Etude clinique du diabète sucré, in *Traité de Médecine*, Paris, Masson et C^o Edit, 1948, T. 9 (pp. 271-314).
75. SEDAN (J.) et FARNARIER (G.) — Cataracte diabétique et cataracte chez le diabétique. *Le Diabète*, 2 : 6, 192-194, 1954.
76. SEIFFERT (G.) — Uber Pankreas veränderungen bei Leberzirrhose und chronischer Blutstauung. *Dtsch. Z. Verdgs. : u. Stoffwechselkr*, 11 : 5, 230-246, 1951.
77. STEPHANOVITCH (P.) — Microélectrophorèse sur papier des protéines sériques. *G. M. de France*, 62 : 9, 771-776, 1955.
78. SUKIENIK (S.). — *Dapim Refuim* (Tel-Aviv), 12 : 2-3, 151-159, 1953.
79. TRAISSAC (F.-J.). — La cirrhose pigmentaire. *Revue du Foie*, 4 : 6, 321-370, 1946.
80. TURIAF (J.). — Etiologie du diabète sucré, in *Traité de Médecine*, Paris, Masson et C^o Edit., 1948, T 9.
81. UZAN (M.) et (L.). — Le Diabète en Tunisie. *Le Diabète*, 1 : 3, 101-105, 1953.
82. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), PARAF (A.) — Le syndrome d'hypertension portale, in *Traité de Médecine*, Paris, Masson et C^o Edit. 1948, T. 8 (pp. 105-132).
83. WEINBERG (F.-S.) — Diabètes mellitus and pernicious Anemia. *Am. J. Dig. Dis.*, 17 : 12, 398-402, 1950.

